

# Anexa 1

NR.ANEXA		COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	1	A001E	DCI	ORLISTATUM
1.	2	A002C	DCI	PALONOSETRONUM
1.	3	A003E	DCI	SIBUTRAMINUM
1.	4	A004C	DCI	ONDASETRONUM, GRANISETRONUM, PALONOSETRONUM
1.	5	A005E	DCI	PARICALCITOLUM
1.	6	A006E	DCI	CALCITRIOLUM
1.	7	A007E	DCI	ALFACALCIDOLUM
1.	8	A008E	DCI	IMIGLUCERASUM
1.	9	A010N	DCI	COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ
1.	10	A014E	DCI	AGALSIDASUM BETA
1.	11	A015E	DCI	INSULINUM LISPRO
1.	12	A016E	DCI	INSULINUM ASPART
1.	13	A017E	DCI	INSULINUM LISPRO
1.	14	A018E	DCI	INSULINUM ASPART
1.	15	A020E	DCI	THIAZOLIDIONE
1.	16	A021E	DCI	ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)
1.	17	A022E	DCI	SITAGLIPTINUM
1.	18	A023E	DCI	INSULINUM DETEMIR
1.	19	A024E	DCI	INSULINUM GLARGINE
1.	20	A025E	DCI	COMBINATII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)
1.	21	A026E	DCI	COMBINATII (ROSIGLITAZONUM + METFORMIN)
1.	22	A027E	DCI	COMBINATII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM)
1.	23	A028E	DCI	EXENATIDUM
1.	24	A029E	DCI	INSULINUM LISPRO
1.	25	A030Q	DCI	AGLUCOSIDASUM ALFA
1.	26	A031E	DCI	RIMONABANTUM
1.	27	AE01E		PROTOCOL TERAPEUTIC IN DIABETUL ZAHARAT
1.	28	B008D		PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR
1.	29	B009I	DCI	CLOPIDOGRELUM
1.	30	B009N	DCI	EPOETINUM BETA
1.	31	B010N	DCI	EPOETINUM ALFA
1.	32	B010I	DCI	PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC IN PREVENTIA SECUNDARA DUPA AVC ISCHEMICE
1.	33	B011N	DCI	DARBEPOETINUM ALFA
1.	34	B013K		MEDICAȚIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE IN HEPATITE CRONICE
1.	35	B014I	DCI	SULODEXIDUM
1.	36	B015D	DCI	EPTACOG ALFA ACTIVATUM
1.	37	B016I	DCI	DIOSMINUM
1.	38	BB01I	DCI	TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC PENTRU PROTEZE VALVULARE
1.	39	BD01D	DCI	HEMOFILIE
1.	40	C001I	DCI	GINGKO BILOBA
1.	41	C002I	DCI	ALPROSTADILUM
1.	42	C003I	DCI	IVABRADINUM
1.	43	C004I	DCI	ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI

1.	44	C005I	DCI	SARTANI IN INSUFICIENTA CARDIACA
1.	45	C008N	DCI	IRBESARTANUM
1.	46	CE01E		PROTOCOL DE PRESCRIERE A MEDICAMENTELOR HIPOLIPEMIANTE
1.	47	CI01I	DCI	SILDENAFILUM, BOSENTANUM
1.	48	D001L	DCI	DERMATOCORTICOIZI
1.	49	G001C	DCI	CABERGOLINUM
1.	50	G002N	DCI	ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST
1.	51	G003N	DCI	FOLLITROPINUM ALFA
1.	52	G004N	DCI	GANIRELIXUM
1.	53	G005N	DCI	LEVONORGESTRELUM
1.	54	G006N	DCI	LUTROPINA ALFA
1.	55	G007N	DCI	TIBOLONUM
1.	56	G008N	DCI	FOLLITROPINUM BETA
1.	57	G009N	DCI	SOLIFENACINUM SUCCINAT
1.	58	G010N	DCI	TOLTERODINUM / SOLIFENACINUM
1.	59	H002N	DCI	PREDNISONUM
1.	60	H003N	DCI	CINACALCET HIDROCLORID
1.	61	H004E	DCI	CETRORELIXUM
1.	62	H005E	DCI	LANREOTIDUM
1.	63	H006C	DCI	LANREOTIDUM
1.	64	H008E	DCI	OCTREOTIDUM
1.	65	H009E	DCI	SOMATROPINUM
1.	66	H010C	DCI	OCTREOTIDUM
1.	67	H011Q	DCI	SOMATROPINUM
1.	68	H012E	DCI	PEGVISOMANT
1.	69	J001G	DCI	IMUNOGLOBULINA NORMALA PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARA
1.	70	J002N	DCI	RIBAVIRINUM
1.	71	J003N	DCI	PEGINTERFERONUM ALFA 2B
1.	72	J004N	DCI	PEGINTERFERONUM ALFA 2A
1.	73	J005N	DCI	LAMIVUDINUM
1.	74	J006N	DCI	INTERFERONUM ALFA 2B
1.	75	J007N	DCI	INTERFERONUM ALFA 2A
1.	76	J008N	DCI	ENTECAVIRUM
1.	77	J009N	DCI	ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM
1.	78	J010D	DCI	CASPOFUNGINUM
1.	79	J012B	DCI	VORICONAZOLUM
1.	80	L001G	DCI	MITOXANTRONUM
1.	81	L002G	DCI	TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZA MULTIPLA
1.	82	L003C	DCI	FULVESTRANTUM
1.	83	L004C	DCI	BEVACIZUMABUM
1.	84	L008C	DCI	IMATINIBUM-CML
1.	85	L012C	DCI	BORTEZOMIBUM
1.	86	L013E	DCI	TRIPTORELINUM
1.	87	L014C	DCI	RITUXIMABUM
1.	88	L015D	DCI	ANAGRELIDUM
1.	89	L016C	DCI	INTERFERON ALFA 2B
1.	90	L022B	DCI	EPOETINUM IN ANEMIA ONCOLOGICA
1.	91	L024C	DCI	ALEMTUZUMABUM
1.	92	L025C	DCI	CIPROTERONUM
1.	93	L026C	DCI	TRASTUZUMABUMUM
1.	94	L027N	DCI	CYCLOPHOSPHAMIDUM
1.	95	L028N	DCI	CICLOSPORINUM
1.	96	L029N	DCI	AZATHIOPRINUM
1.	97	L031C	DCI	ERLOTINIBUM

1.	98	L032C	DCI	FILGRASTIMUM / PEGFILGRASTIMUM
1.	99	L033C	DCI	TRASTUZUMABUM
1.	100	L034K		BOALA CRONICA INFLAMATORIE INTESTINALA
1.	101	L035C	DCI	DASATINIBUM
1.	102	L037C	DCI	CETUXIMABUM
1.	103	L038C	DCI	SORAFENIBUM
1.	104	L039M		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ****ETANERCEPTUM
1.	105	L040M		PROTOCOL TERAPEUTIC IN ARTRITA PSORIAZICA PRIVIND UTILIZAREA AGENTILOR BIOLOGICI ****Infliximabum, ****Adalimumabum, ****Etanerceptum
1.	106	L041M		PROTOCOL TERAPEUTIC IN SPONDILITA ANCHILOZANTA - AGENTI BIOLOGICI
1.	107	L042C	DCI	SUNITINIBUM
1.	108	L043M		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ****INFLIXIMABUM, ****ADALIMUMABUM, ****ETANERCEPTUM, ****RITUXIMAB
1.	109	L044L		PROTOCOL TERAPEUTIC IN PSORIAZIS - AGENTI BIOLOGICI
1.	110	L045M		PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU COLAGENOZELE MAJORE (LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC, SCLERODERMIESISTEMICA, DERMATO/POLIMIOZITE, VASCULITE SISTEMICE)
1.	111	L046C	DCI	TEMOZOLOMIDUM
1.	112	L047C	DCI	PEMETREXEDUM
1.	113	L048C	DCI	FLUDARABINUM
1.	114	L049C	DCI	DOCETAXELUM
1.	115	L050C	DCI	INTERFERONUM ALFA 2A
1.	116	LB01B	DCI	HEPATITA CRONICA VIRALA COPII
1.	117	LB02B	DCI	HEPATITA CRONICA VIRALA / CIROZA HEPATICA ADULTI
1.	118	M001M	DCI	ACIDUM ZOLENDRONICUM
1.	119	M002Q	DCI	ACIDUM PAMIDRONICUM
1.	120	M003M	DCI	TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINATII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)
1.	121	N001F	DCI	MEMANTINUM
1.	122	N002F	DCI	MILNACIPRANUM
1.	123	N003F	DCI	OLANZAPINUM
1.	124	N004F	DCI	RISPERIDONUM
1.	125	N005F	DCI	QUETIAPINUM
1.	126	N006F	DCI	AMISULPRIDUM
1.	127	N007F	DCI	ARIPIPRAZOLUM
1.	128	N008F	DCI	CITALOPRAMUM
1.	129	N009F	DCI	ESCITALOPRAMUM
1.	130	N010F	DCI	TRAZODONUM
1.	131	N011F	DCI	TIANEPTINUM
1.	132	N012F	DCI	LAMOTRIGINUM
1.	133	N013F	DCI	VENLAFAXINUM
1.	134	N014F	DCI	DULOXETINUM
1.	135	N015F	DCI	FLUPENTIXOLUM
1.	136	N016F	DCI	CLOZAPINUM
1.	137	N017F	DCI	SERTINDOLUM
1.	138	N018F	DCI	ZIPRASIDONUM
1.	139	N019F	DCI	ZUCLOPENTIXOLUM
1.	140	N020G	DCI	DONEPEZILUM
1.	141	N021G	DCI	RIVASTIGMINUM

1.	142	N022G	DCI	GALANTAMINUM
1.	143	N024G	DCI	RILUZOLUM
1.	144	N025G		PROTOCOL DE TRATAMENT IN DUREREA NEUROPATA
1.	145	N026F	DCI	HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINA
1.	146	N028F	DCI	PALIPERIDONUM
1.	147	N030C		DURERE CRONICĂ DIN CANCER
1.	148	N032G	DCI	PREGABALINUM
1.	149	NG01G		PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASA CORNICĂ A EPILEPSIEI
1.	150	V001D	DCI	DEFEROXAMINUM
1.	151	V002D	DCI	DEFERASIROXUM
1.	152	V003D	DCI	SEVELAMER
1.	153	V004N	DCI	AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE



## CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU OBEZITATE

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de nutriție ce afectează copiii, adolescenții și adulții, indiferente de sex, rasă sau stare socio-economică. Este o epidemie globală, cu o prevalență în continuă creștere, România ocupând locul 3 printre țările europene. Se estimează că în lume 1,1 miliarde de persoane sunt hiperponderale, din care 312 milioane sunt obeze.

Obezitatea prezintă o problemă de sănătate publică nu numai prin prevalența sa la toate categoriile de vârstă, ci și prin implicațiile socio-economice și mai ales prin comorbiditățile asociate care cresc riscul relativ al mortalității la 1,5- 2,7: diabetul zaharat, dislipidemia, complicațiile cardio-vasculare, cancerul.

Obezitatea este o boală multifactorială, caracterizată printr-un dezechilibru între aportul de energie și consumul de energie ale organismului.

În consecință, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezintă alături de creșterea activității fizice mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.

Orlistatul acționează prin inhibarea specifică și de lungă durată a lipazelor gastro-intestinale, scăzând astfel absorbția lipidelor cu cca 30%.

Datorită mecanismului de acțiune la nivel local, este singurul agent medicamentos din clasa sa terapeutică care nu are efecte sistemice: nici asupra sistemului nervos central (insomnie, cefalee, amețeli, anxietate, depresie, uscăciunea gurii, pierderi de memorie, atacuri de panică, paretezii) și nici asupra sistemului cardio-vascular (tahicardie, aritmii cardiace, hipertensiune arterială).

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viață, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienții obezi și contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienții diabetici. Orlistatul ameliorează și multiple alte afecțiuni asociate obezității, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei și sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacții adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastro-intestinale, incidența acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

### I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ORLISTAT

#### 1. Categoriile de pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 26 ani eligibili pentru tratamentul cu orlistat

Pacienții cu vârste cuprinse între 18 și 26 ani care nu realizează venituri vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC)  $\geq 30$  Kg/mp cu prezența a cel puțin uneia din următoarele comorbidități: diabet zaharat tip II, dislipidemie, boală coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoză hepatică, steato-hepatită, apnee de somn, artroze, osteoartrite, hiperkorticism reactiv, tulburare gonadică; medicația se va administra acestor pacienți doar dacă nu au contraindicații de tratament cu orlistat.

B. Au un IMC  $\geq 35$  Kg/mp, cu sau fără comorbidități asociate, dacă nu au contraindicațiile tratamentului cu orlistat.

C. S-a dovedit eșecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% și/sau nu s-au îmbunătățit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă și activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie inițiat numai după excluderea disfuncțiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice *tumorale*.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienții care iau medicație specifică pentru comorbiditățile asociate.

E. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienții cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbție) sau pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).

F. Nu se va administra Orlistat pacientelor însărcinate sau care alăptează.

## 2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 8 săptămâni):

A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:

a. Vârstă

b. Dovada includerii într-un program de învățământ și dovada nerealizării de venituri

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferință abdominală, circumferința șoldului și raportul talie/șold

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea:

- etapelor și ritmului de creștere în greutate;
- rezultatelor eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală – dietă și activitate fizică sau terapie medicamentoasă;
- antecedentelor fiziologice și patologice;
- apariției și evoluției comorbidităților asociate.

## 3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 8 săptămâni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu orlistat:

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranță la glucoză oral sau hemoglobină glicozilată la pacienții cu diabet zaharat, colesterol total, LDL-colesterol, HDL - colesterol, trigliceride, TGO, TGP, markeri de hepatită virală la pacienții cu valori crescute ale transaminazelor, uree, creatinină;
- EKG, consult cardiologic;
- Dozări hormonale: TSH, free T4, catecolamine plasmatice sau metabolizii lor la pacienții cu HTA controlată terapeutic, cortizol plasmatic, LH, FSH, PRL la femeile cu dereglările ciclului menstrual, testosteron plasmatic și prolactină la bărbați;
- Ecografie utero-ovariană la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual.

## II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT AL PACIENȚILOR OBEZI

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă, IMC, topografia țesutului adipos și prezența complicațiilor specifice obezității (metabolice, cardio-vasculare, respiratorii, endocrine, osteo-articulare) documentate:

1. IMC  $\geq 30$  Kg/mp cu **mai mult de o** comorbiditate asociată;
2. IMC  $\geq 35$  Kg/mp cu **o** comorbiditate asociată;
3. IMC  $\geq 40$  Kg/mp cu sau fără comorbidități asociate;
4. Topografia abdominală a țesutului adipos (raport talie/șold  $> 1$  la bărbat și  $0,8$  la femeie), topografie asociată cu un risc crescut de complicații metabolice și cardio-vasculare;
5. Probleme psihologice privind stima de sine și integrarea socială (consult psihologic de specialitate).

## III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT

Terapia cu Orlistat se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical) expuse la punctul I.1. de către medicul specialist endocrinolog sau diabetolog.

Medicul curant este obligat să informeze pacientul și aparținătorii asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard – dietă, modificarea comportamentului alimentar și creșterea activității fizice.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conține lipide, doza de orlistat poate fi omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se pot asocia suplimente nutritive care să conțină vitamine

liposolubile – îndeosebi vitamina D, dar și vitaminele A, K, E.

Pacientele cu viață sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive și vor anunța medicul curant imediat după eventuala pozitivare a unui test de sarcină.

#### **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT (XENICAL)**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu orlistat vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog sau diabetolog**, numit mai jos **medic evaluator**.

##### **1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):**

- A. La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariției reacțiilor adverse. Evaluările vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutate corporală, circumferință talie, circumferință șolduri, raport talie/șold), glicemia bazală, testul oral de toleranță la glucoză sau hemoglobină glicozilată la pacienții diabetici, colesterolul total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele serice, TGO, TGP, EKG, consultul cardiologic. Dozările hormonale și ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea inițială pentru includerea în Programul terapeutic au fost modificate.

##### **2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament și cu minim 10% după 6 luni de tratament.
- Ameliorarea parametrilor metabolici: diabet zaharat, dislipidemie
- Controlul optim al complicațiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

##### **3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea complianței la tratamentul medicamentos și la modificarea stilului de viață)**

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)
- Evoluția complicațiilor

##### **4. Procedura de avizare a terapiei:**

La inițierea terapiei cu orlistat avizul de principiu al comisiei de la nivelul Casei Județene de Asigurări de Sănătate (CJAS) va fi dat pentru un an de tratament cu doza de 360 mg/zi, în trei prize.

A. Medicul evaluator este obligat să transmită CJAS pentru informare după primele 6 luni de tratament evaluările de la 3 și 6 luni, iar la sfârșitul primului an de tratament evaluările de la 9 luni și 12 luni.

B. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu orlistat, ineficiența acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va transmite *imediat* Comisiei CJAS decizia de întrerupere a terapiei.

C. În cazul fondurilor deficitare, CJAS poate opri tratamentul gratuit cu orlistat, dar nu mai devreme de 6 luni de tratament.

#### **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENȚILOR CU OBEZITATE**

1. Pacienții care au contraindicație la tratamentul cu orlistat:

- afectare renală;
- afectare hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică);
- afectare gastrointestinală (sindroame de malabsorbție);
- afectare pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).
- pacientele însărcinate sau care alăptează.

2. Pacienți care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficiență terapeutică de la punctul IV.2

3. Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu orlistat documentate

4. Apariția sarcinii în cursul tratamentului

5. Complianța scăzută la tratament și monitorizare

6. Încheierea a 12 luni de tratament.

## CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU OBEZITATE TRATAȚI CU ORLISTATUM, CU VARSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 12 ȘI 18 ANI

Orlistatul este singurul medicament anti-obezitate care s-a dovedit eficient și sigur la grupa de vârstă cuprinsă între 12 și 16 ani.

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viață, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienții obezi și contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienții diabetici. Orlistatul ameliorează și multiple alte afecțiuni asociate obezității, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei și sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacții adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastro-intestinale, incidența acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

### I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT

#### 1. Categoriile de pacienți – copii eligibili pentru tratamentul cu orlistat

Copiii cu **vârste mai mari de 12 ani** vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC)  $\geq 5$  unități peste percentila 95 sau un IMC  $\geq 3$  unități peste percentila 95 dar cu comorbidități semnificative persistente în pofida terapiei standard (dietă și activitate fizică): diabet zaharat sau intoleranță la glucoză, dislipidemie, hipertensiune arterială, steatoză, apnee de somn, complicații ortopedice.

B. S-a dovedit eșecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% sau nu s-au îmbunătățit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă și activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie inițiat numai după excluderea disfuncțiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice *tumorale*.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienții care iau medicație specifică pentru comorbiditățile asociate.

E. Nu se va asocia terapia cu orlistat la altă medicație utilizată pentru controlul obezității.

F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienții cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbție) sau pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).

G. Nu se va administra Orlistat adolescentelor însărcinate sau care alăptează.

H. Tratamentul trebuie început la indicația și sub supravegherea unor medici specialiști cu experiență în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă.

#### 2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 1 luna):

A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:

a. Vârstă

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferință abdominală

c. Calcularea indicelui de masă corporală (IMC) și înscrierea acestuia pe nomogramele de creștere

d. Măsurarea tensiunii arteriale și compararea acesteia cu valorile normale pentru fiecare categorie de vârstă.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală – dietă și activitate fizică sau terapie medicamentoasă), a complicațiilor (susținute prin documente anexate), a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

#### 3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 3 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu orlistat:

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranță la glucoză oral sau insulinemie a jeun, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina

- Explorarea unei eventuale disfuncții endocrine (atunci când aceasta este sugerată de contextul clinic): tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice

## II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de:

A. Caracteristicile antropometrice enumerate la punctul I.2. A.;

B. Prezența comorbidităților sau a complicațiilor:

1. diabet zaharat sau toleranță inadecvată la glucoză sau rezistență la insulină (apreciate prin glicemia a jeun, testul de toleranță la glucoză oral sau dozarea insulinemiei a jeun – insulinemia bazală mai mare de 15 mIU/mL);
2. coexistența dislipidemiei (profil lipidic: colesterolul total > 200 mg/dl, LDL-colesterolul > 129 mg/dl, trigliceride serice > 200 mg/dl);
3. steatoza hepatică (citoliză hepatică cu markeri de hepatită infecțioasă negativi);
4. prezența hipertensiunii arteriale (comparativ cu valorile normale pe grupe de vârstă);
5. existența apneei de somn;
6. probleme ortopedice;
7. probleme psihologice privind stima de sine și integrarea socială.

C. Dorința pacienților de a urma tratamentul medicamentos (documentată în scris de el însuși și de aparținători),

D. Eșecul dovedit al dietei izolate asupra scăderii ponderale – nu s-a produs o scădere ponderală de minim 5% după 12 săptămâni de dietă și activitate fizică (punctul II. 1. B).

## III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI – COPIL CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT

Terapia cu Orlistat se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical).

Tratamentul trebuie început la indicația și sub supravegherea unor medici specialiști cu experiență în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă (diabetologi, nutritionisti, pediatri, endocrinologi).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul și aparținătorii asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard – dietă și activitate fizică.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conține lipide, doza de orlistat trebuie omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se vor asocia suplimente nutritive care să conțină vitamine liposolubile – îndeosebi vitamina D, dar și vitaminele A, K, E.

Pacientele adolescente cu viață sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive și vor anunța medicul curant imediat după eventuala pozitivizare a unui test de sarcină.

## IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT (XENICAL)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților în tratament cu orlistat vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog, diabetolog – nutritionist sau pediatru**, numiti mai jos **medic evaluator**.

### 1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

A. La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariției reacțiilor adverse

### 2. Criterii de eficacitate terapeutică:

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament și cu minim 10% după 6 luni de tratament.
- Revenirea la normal a parametrilor metabolici
- Controlul optim al complicațiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

**3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea complianței la tratamentul medicamentos și la modificarea stilului de viață)**

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)
- Evoluția complicațiilor

**4. Procedura de avizare a terapiei:**

La inițierea terapiei cu orlistat avizul de principiu al comisiei CJAS va fi dat pentru un an de tratament cu doza de 360 mg/zi, în trei prize.

Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu orlistat, ineficiența acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va transmite *imediat* Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

**V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (INTRERUPERE) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENȚILOR - COPII CU OBEZITATE**

- Pacienți care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficiență terapeutică de la punctul IV.2
- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu orlistat documentate
- Apariția sarcinii la adolescente
- Complianța scăzută la tratament și monitorizare
- În mod uzual tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 12 luni.

**COMISIA DE DIABET SI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SANATATII PUBLICE**

## DCI: PALONOSETRONUM

- I. Definitia afectiunii: EMESIS indus de chimioterapie: simptome acute de greata si varsatura asociate chimioterapiei inalt si moderat emetogene
- II. Stadializarea afectiunii:  
EMESIS-UL
  - Anticipator (inainte de instituirea chimioterapiei)
  - Acut (aparut in primele 24h postchimioterapie)
  - Cu debut tardiv (aparut intre 24h si 120h postchimioterapie)
- III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)
  - varsta: peste 18 ani
  - tratamentul poate fi administrat oricarui pacient care se afla in regim terapeutic cu antineoplazice/ chimioterapice inalt si moderat emetogene
- IV. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)
  - doza: administrare unica – o doza de palonosetron este de 0,25 mg, intravenos, in bolus, cu 30 de minute inainte de inceperea chimioterapiei
  - nu este necesara ajustarea sau scaderea dozelor
  - studiile clinice au demonstrat siguranta utilizarii pana la 9 cicluri de chimioterapie
- V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)
  - parametrii clinici:
    - raspuns complet (fara emeza si fara medicatie de urgenta)
    - control complet (raspuns complet si nu mai mult de greata usoara)
    - fara greata ( conform Scala Likert)
  - parametrii paraclinici: In timpul tratamentului cu palonosetron (Aloxi), nu s-au inregistrat modificari ale testelor de laborator, semnelor vitale si EKG.
  - periodicitate: respecta periodicitatea chimioterapiei instituite
- VI. Criterii de excludere din tratament :
  - Reactii adverse severe
  - Co-morbiditati- nu este cazul
  - Non-responder: nu exista criterii de excludere/ renuntare la medicatie antiemetica la pacientii care prezinta emeza refractara la tratament si necesita medicatie de urgenta
  - Non-compliant – nu se aplica
- VII. *Reluare tratament (conditii) – NA*
- VIII. Prescriptori: Medici din specialitatile oncologie medicala si oncologie hematologica

## CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA IN TRATAMENTUL SPECIFIC SI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENTII CU OBEZITATE

**Obezitatea** este cea mai frecventa tulburare de nutritie ce afecteaza copiii, adolescentii si adulti, indiferent de sex, rasa sau stare socioeconomica. Este o epidemie globala, cu o prevalenta in continua crestere, Romania ocupand locul trei intre tarile europene. In lume se estimeaza ca 1,1 miliarde de persoane sunt hiperponderale, din care 312 milioane sunt obeze.

Obezitatea reprezinta o problema de sanatate publica, nu numai prin prevalenta la toate categoriile de varsta, ci si prin implicatiile socio-economice si mai ales prin comorbiditatile asociate care cresc riscul relativ al mortalitatii la 1,5-2,7: diabetul zaharat tip 2, dislipidemie, complicatiile cardiovasculare, cancerul.

Obezitatea este o boala multifactoriala caracterizata printr-un dezechilibru intre aportul de energie si consumul de energie al organismului. In consecinta, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezinta mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.

Sibutramina reduce aportul alimentar prin actiune la nivelul sistemului nervos central, cu favorizarea senzatiei de satietate si in mai mica masura creste rata metabolismului de repaus, amplificand scaderea ponderala asociata schimbarii stilului de viata, permitand un control mai eficient al comorbiditatilor asociate si in acelasi timp favorizand, dupa utilizarea timp de minim 6 luni, mentinerea pe termen lung a noii greutate.

Sibutramina nu creeaza dependenta, efectele adverse usoare si tranzitorii fiind previzibile si bine cunoscute din farmacologia medicamentului.

### I. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENTUL CU SIBUTRAMINA

#### 1. Categoriile de pacienti eligibili pentru tratamentul cu sibutraminum

- A. IMC  $\geq 30$  cu prezenta a cel putin uneia din urmatoarele comorbiditati: diabet zaharat tip 2, dislipidemie, boala coronariana ischemica, HTA controlata terapeutic, steatoza hepatica, steatohepatita, apnee de somn, hipercorticism reactiv, tulburari gonadice, artroze, osteoartrita, daca nu au contraindicatii pentru tratament cu Sibutraminum.
- B. IMC  $\geq 35$ , cu sau fara comorbiditati asociate, daca nu au contraindicatii pentru tratament cu Sibutraminum
- C. Esecul reducerii greutatii cu minim 3 % si/sau imbunatatirea parametrilor metabolici dupa 12 saptamani de dieta si activitate fizica.
- D. Pacienti cu varsta cuprinsa intre 18-65 de ani.

#### 2. Parametrii de evaluare minima si obligatorii pentru initierea tratamentului cu sibutramina (*evaluari nu mai vechi de 8 saptamani*):

- A. Caracteristici antropometrice si date clinice generale:
  - a. Varsta
  - b. Dovada includerii intr-un program de invatamant si dovada nerealizarii de venituri
  - c. Greutatea corporala, circumferinta taliei, circumferinta soldului, raport talie/sold.
- B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea etapelor si ritmului de crestere in greutate, rezultatele eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentala- dieta si activitate fizica sau terapie medicamentoasa), antecedentele fiziologice si patologice (aparitia si evolutia comorbiditatilor asociate).

#### 3. Evaluari complementare (*nu mai vechi de 8 saptamani*) obligatoriu prezente in dosarul pacientului pentru initierea tratamentului cu Sibutraminum:



- Biochimie generala: glicemie bazala, test oral de toleranta la glucoza sau hemoglobina glicozilata la pacientii cu diabet zaharat, colesterol total, HDL-colesterol, LDL- colesterol, trigliceride, uree, creatinina, NA, K la pacientii cu HTA controlata terapeutic, ALT, AST, markeri de hepatita virala la pacientii cu valori crescute ale ALT, AST.
- EKG, consult cardiologic
- Dozari hormonale: TSH, FT4, catecolamine plasmatice sau metaboliti la pacientii cu HTA controlata terapeutic, cortizol plasmatic, LH, FSH, PRL la femeile cu dereglari ale ciclului menstrual, Testosteron plasmatic si PRL la barbati.
- Ecografie utero-ovariana la femeile cu dereglari ale ciclului menstrual.

## II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU SIBUTRAMINUM

Pacientii vor fi prioritizati in functie de varsta, IMC, topografia tesutului adipos si prezenta complicatiilor specifice obezitatii (metabolice, cardiovasculare, respiratorii, endocrine, osteoarticulare) documentate:

1. IMC  $\geq$  30 cu mai mult de o comorbiditate asociata
2. IMC  $\geq$  35 cu o comorbiditate asociata
3. IMC  $\geq$  40, cu sau fara comorbiditati asociate
4. Topografia abdominala a tesutului adipos (raport talie/sold  $>1$  la barbat si  $>0,8$  la femeie), topografie asociata cu un risc crescut de complicatii metabolice si cardiovasculare.
5. Probleme psihologice privind stima de sine si integrarea sociala (consult psihologic de specialitate).

## III. SCHEMA TERAPEUTICA A PACIENTULUI CU OBEZITATE IN TRATAMENT CU SIBUTRAMINUM

Terapia cu Sibutramina gratuit se prescrie pacientilor care indeplinesc criteriile de includere in Programul terapeutic expuse la punctul I.1. de catre medicul specialist endocrinolog sau diabetolog, concomitent cu un plan de modificare a dietei, schimbare a comportamentului alimentar si cresterea activitatii fizice.

Initierea si mentinerea unei diete cu continut energetic redus si compozitie corespunzatoare a macronutrientilor, schimbarea durabila a obiceiurilor si obisnuintelor alimentare, schimbarea stilului de viata privind orarul meselor si activitatea fizica sunt elemente esentiale nu numai pentru scaderea in greutate, ci si pentru mentinerea greutatii corporale pe termen lung, dupa intreruperea tratamentului cu Sibutraminum.

Doza initiala este de 10 mg de sibutramina o data pe zi. In conditii de eficienta scazute la aceasta doza (definita ca pierdere in greutate mai mica de 2 Kg in 4 saptamani), doza poate fi crescuta la 15 mg o data pe zi.

## IV. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITATII TERAPEUTICE IN MONITORIZAREA PACIENTILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU SIBUTRAMINA

Reevaluarile pentru monitorizarea pacientilor din programul terapeutic cu Sibutraminum vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog sau diabetolog**, numit mai jos **medic evaluator**.

### 1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament)

- A. In primele 3 luni de tratament trebuie masurata tensiunea arteriala si frecventa cardiaca la fiecare 2 saptamani. Intre luna a 4 a si a 6 a de tratament acesti parametri trebuie verificati lunar, apoi, in urmatoarele 6 luni de tratament, la fiecare 3 luni.
- B. Dupa prima luna de tratament se evalueaza scaderea in greutate pentru stabilirea dozei eficiente de tratament. In caz de ineficienta terapeutică se creste doza de Sibutraminum la 15 mg pe zi (vezi punctul IV.2.)

- C. Evaluările privind indeplinirea criteriilor de eficacitate terapeutică a dozei stabilite la evaluarea de 1 luna se fac la 3 luni, 6 luni și 12 luni.

Evaluările de la 3, 6 și 12 luni vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutatea corporală, circumferința taliei, circumferința soldurilor, raportul talie/sold), glicemia bazală, testul oral de toleranță la glucoză sau hemoglobina glicozilată la pacienții diabetici, colesterol total, HDL- colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, AST, ALT, EKG, consult cardiologic. Dozarile hormonale și ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea inițială pentru includerea în Programul terapeutic au fost modificate.

## **2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

### **A. Criterii de control terapeutic optim:**

- Scăderea în greutate minim 2 Kg în prima luna de tratament cu Sibutraminum 10 mg
- Scăderea în greutate cu minim 5% la fiecare 3 luni de tratament cu Sibutraminum în doza stabilită la evaluarea după prima luna
- Ameliorarea comorbidităților asociate: diabet zaharat, dislipidemie
- Controlul optim al complicațiilor cardio-respiratorii sau ortopedice.

## **3. Criterii de ineficiență terapeutică:**

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (vezi punctul IV.2.)
- Evoluția complicațiilor.

## **4. Procedura de avizare a terapiei:**

La inițierea terapiei cu Sibutraminum avizul de principiu al Comisiei de la nivelul Casei Județene de Asigurări de Sănătate (CJAS) va fi dat pentru 1 an de tratament cu doza de 10 mg Sibutraminum zilnic.

- A. Dacă medicul evaluator constată după evaluarea de 1 luna necesitatea creșterii dozei de Sibutraminum la 15 mg pe zi, el are obligația de a transmite *imediat* documentația justificatoare către CJAS care, după analiză acestora, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice. Până la obținerea aprobării CJAS pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.
- B. Medicul evaluator este obligat să trimită CJAS pentru informare *după primele 6 luni de tratament* evaluările pacientului de la 1 luna, 3 luni și 6 luni, iar la sfârșitul anului de tratament evaluările de la 9 luni și 12 luni.
- C. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu Sibutraminum, ineficiența acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianță a pacientului la terapie / monitorizare, va transmite *imediat* comisiei CJAS decizia de întrerupere a terapiei.
- D. În cazul fondurilor deficitare, CJAS poate opri tratamentul gratuit cu Sibutraminum, dar nu mai devreme de 6 luni de tratament.

## **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (INTRERUPERE) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU SIBUTRAMINUM A PACIENTILOR TINERI CU VARSTE CUPRINSE ÎNTRE 18-65 ANI**

1. Pacienții care au contraindicații pentru tratamentul cu Sibutraminum:
- Obezitatea de cauză tumorală hipotalamică
  - Tulburări majore de alimentație în antecedente (anorexia nervoasă sau bulimie nervoasă)

- Boli psihice majore: depresia, tendinta la suicid, sindrom maniaco-depresiv, sindrom discordant
- Sindromul Gilles de la Tourette
- HTA necontrolata terapeutic (TA>145/90mmHg)
- Tulburari de ritm (tahicardie, aritmie extrasistolica)
- Afectiuni ocluzive ale arterelor periferice
- AVC ischemic sau cerebral
- Valvulopatii severe
- Hipertiroidie
- Feocromocitom sau alte tumori secretante de catecolamine
- Insuficienta hepatica severa
- Insuficienta renala severa
- Glaucom cu unghi inchis
- Dependenta de droguri, alcool sau medicamente in antecedente
- Administrare concomitenta de inhibitori de MAO, antidepresive din grupa inhibitorilor selectivi ai recaptarii de serotonina, antipsihotice, triptofan, simpatomimetice, ketoconazol, itraconazol, ciclosporina
- Hiperplazie, adenom de prostata cu reziduu vizical postmictional
- Sarcina si alaptare
- Intoleranta la lactoza

2. Pacientii care nu indeplinesc criteriile de eficienta terapeutica de la punctul IV.2.

3. Aparitia reactiilor adverse

4. Aparitia sarcinii

5. Complianta scazuta la tratament si monitorizare.

**GREATA**

**Definitie :** senzația neplăcută a nevoii de a vomita, adesea însoțită de simptome autonome, ex: paloare, transpirație rece, salivatie, tahicardie, diaree.

**VOMA**

**Definitie :** expulzarea forțată a conținutului gastric prin gură.

1. Evaluați greata / varsăturile – care sunt cele mai probabile cauze?
2. Tratați potențialele cauze reversibile / factori ce pot agrava greata ex. constipație severă, durere severă, infecție, tuse, hipercalcemie, anxietatea, candidoza, medicamente (AINS, AIS, Morfina), etc.
3. Prescrieți cel mai potrivit antiemetic – de primă linie pentru fiecare situație în parte.
4. Prescrieți medicație regulată și „la nevoie”.
5. Dacă greata persistă / varsăturile sunt frecvente – prescrieți SC ( pe fluturas / seringă automată) sau PR.
6. Nu schimbați calea de administrare până când greata nu dispăre.
7. Evaluați regulat răspunsul la antiemetic.
8. Optimizați doza de antiemetic. Dacă aveți un beneficiu mic/nu aveți beneficiu după 24-48h, reevaluați posibilele cauze ale senzației de greata.

Ati gasit cauza reala ?



Dacă NU – schimbați pe un antiemetic alternativ.



Dacă DA – schimbați pe un antiemetic de linia a-II-a.

NOTA: 1/3 dintre pacienți au nevoie de mai mult de un antiemetic ( etiologie multifactorială ).

CAUZA	Medicament I alegere	Medicament a II – a alegere
Medicamentos indusă (opioide, antibiotice, anticonvulsivante, digitalice, teofiline, estrogeni, etc)	Haloperidol 1.5mg.-3mg. seara/bd. sau 2.5-5mg./24h. SA Metoclopramid 10-20mg. tds.po/sc	Levomepromazina 6,25 – 25 mg po/sc seara
Chimioterapie	Ondasetron 8mg. bd/tds./po Granisetron 1-2 mg.po.sc/zi Haloperidol 1.5-3mg. bd.	Metoclopramid 10-20mg. tds po/sc sau 30-60mg./24h SA.
Radioterapie	Ondasetron 8mg. bd/tds./po sau Dexametazona 16 mg/zi po/sc od/bd	Haloperidol 1.5-3mg. bd.
Hipertensiune intracraniană	Dexametazona 16 mg/zi po/sc	Levomepromazina 6,25 – 25

	od/bd Ciclizina 50 mg tds sc	mg po/sc seara
Dereglari metabolice ( hipercalcemie, uremie )	Haloperidol 1.5mg.-3mg. seara/bd. sau 2.5-5mg./24h. SA	Levomepromazina 6,25 – 25 mg po/sc seara
Staza gastrica Ileus dinamic (ocluzie functionala )	Metoclopramid 10-20mg. tds.po/sc	Domperidone 10-20 mg qds po/sl ( Motilium- tb 10 mg )
Ocluzie gastro-intestinala	Ciclizina 100 – 150 mg./zi sc. – utila in ocluzii inalte SAU Haloperidol 3 – 5 mg./zi sc. – util in ocluzii joase; +/- Dexametazona 8 mg./zi sc.	Levomepromazin 6.25 – 25 mg./24h SA +/- Dexametazona 8 mg./zi sc
Frica/Anxietate(Greata anticipatorie )	Lorazepam 0,5-2 mg bd /tds po/sl	Haloperidol 1.5mg.-3mg. seara/bd Levomepromazina 6,25 – 25 mg po/sc seara
Greata la miscare	Ciclizina 100 – 150 mg./zi sc,po	Emetostop = Meclozinum tb30mg- 1 tb inainte cu 1 h la nevoie se repeta dupa 24 h

**Indicații**

Paricalcitolum este recomandat:

1. BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG<60mL/min) ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecționate: cu iPTH crescut peste limita corespunzătoare stadiului bolii [>70pg/mL, BCR3; >110pg/mL, BCR4; >190pg/mL, BCR 5] după corectarea carenței/deficienței de vitamină D [25(OH)D serică >30ng/mL], dacă administrarea calcitriolum/alfacalcidolum a produs hipercalcemie și/sau hiperfosfatemie repetate, chiar în condițiile reducerii corespunzătoare a dozelor, la bolnavi care au fosfatemie ( $\leq 4,6$ mg/dL) și calcemie normale ( $\leq 10,5$ mg/dL), spontan sau după intervenție terapeutică.
2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a doua a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecționate: iPTH seric persistent >300pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) și episoade repetate de hipercalcemie (calcemie totală corectată >10,2mg/dL), hiperfosfatemie (>5,5mg/dL) și/sau produs fosfo-calcic crescut (>55mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>) sub tratament corect condus cu calcidolum/alfacalcidolum, chiar după reducerea concentrației calciului în dializant și optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali), în absența intoxicației cu aluminiu (aluminemie <20μg/L sau între 20-60μg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

**Tratament****Ținta tratamentului**

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus) și a valorilor calciului și fosfaților serici (vezi mai sus).

**Doze**Doza de inițiere:

1. BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG<60mL/min)
  - a. iPTH >500pg/mL: 2μg/zi sau 4μg x3/săptămână;
  - b. iPTH  $\leq 500$ pg/mL: 1μg/zi sau 2μg x3/săptămână.
2. BCR stadiul 5 hemodializă, pe cale intravenoasă (bolus, la ședința de hemodializă):
  - a. raportat la greutatea corporală: 0,04-0,1μg/kg x 3/săptămână, sau
  - b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/80 sau iPTH/120 (doza în μg) x 3 pe săptămână. Doza iPTH/120 este preferabilă, mai ales la bolnavii cu valori mult crescute ale parathormonului (>500pg/mL sau >8 x limita superioară a valorii normale a laboratorului), pentru a reduce riscul apariției hipercalcemiei și hiperfosfatemiei;
3. BCR stadiul 5 dializă peritoneală, pe cale orală:
  - a. raportat la greutatea corporală: 0,04-0,1μg/kg x 3/săptămână, sau
  - b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/105 (doza în μg) x 3/săptămână.

Ajustarea dozei,

1. BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG<60mL/min), la 2-4 săptămâni interval în faza de inițiere a terapiei și, apoi, trimestrial în funcție de iPTH seric:
  - a. dacă scade cu 30-60% din valoarea precedentă inițierii terapiei – se menține aceeași doză;
  - b. dacă scade cu <30% – se crește doza cu 1μg;
  - c. dacă scade cu >60% – se reduce doza cu 1μg;
  - d. dacă scade sub 40-70pg/mL (sub 0,5-1 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) – se întrerupe temporar administrarea paricalcitolum și se repetă dozarea iPTH peste 4 săptămâni. Paricalcitolum poate fi reluat în doză redusă cu 30% dacă iPTH crește din nou. La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creșterea frecvenței între administrări (aceeași doză la două zile interval).
2. BCR stadiul 5 dializă, în funcție de nivelul iPTH seric:

- a. dacă scade cu 30-60% din valoarea precedentă inițierii terapiei – se menține aceeași doză;
- b. dacă scade cu <30% – se crește doza cu 0,04μg/kg la fiecare administrare;
- c. dacă scade cu >60% – se reduce doza cu 0,04μg/kg la fiecare administrare;
- d. dacă scade sub 200pg/mL (sub 3-4 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) – se întrerupe administrarea paricalcitol. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste 300pg/mL, terapia cu paricalcitol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

### **Întreruperea administrării**

Este recomandată când:

1. BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG<60mL/min):
  - a. iPTH seric sub 40-70pg/mL (sub 0,5-1 x limita superioară a valorii normale a laboratorului);
  - b. calcemie totală corectată >10,5mg/dL (>2,62mmol/L) sau calciu ionic seric >5,4mg/dL;
  - c. fosfatemie >4,6mg/dL (>1,5mmol/L);
  - d. produs fosfo-calcic >55mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>;
  - e. atingerea obiectivului terapeutic definită drept menținerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).
2. BCR stadiul 5 dializă:
  - a. iPTH seric sub 200pg/mL (sub 3-3,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului);
  - b. calcemie totală corectată >10,2mg/dL sau calciu ionic seric >5,4mg/dL;
  - c. fosfatemie >5,5mg/dL asociată cu calciu ionic seric >5,4mg/dL;
  - d. produs fosfo-calcic >55mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>;
  - e. aluminemie >60μg/L;
  - f. absența răspunsului terapeutic definită prin:
    - i) persistența iPTH peste 500-800pg/mL (peste 8-12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de paricalcitol și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;
    - ii) apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriiceps, calcificări metastatice).

### **Monitorizare**

1. BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG<60mL/min)
  - a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, trimestrial;
  - b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
  - c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;
2. BCR stadiul 5
  - a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, trimestrial;
  - b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
  - c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;
  - d. Aluminemie semestrial.

### **Prescriptori**

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu paricalcitolum va fi efectuată de către medici nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru paricalcitolum, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă.

**Indicații**

Calcitriolum este indicat în:

1. BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG<60mL/min) pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar, ca terapie de linia a doua, la bolnavi la care iPTH persistă peste limita țintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [>70pg/mL, BCR3; >110pg/mL, BCR4; >190pg/mL, BCR 5] după corectarea deficitului nutrițional de vitamină D cu colecalciferol [25(OH)D serică >30ng/mL; 1,25(OH)<sub>2</sub>D serică <22pg/mL], care au fosfatemie (≤4,6mg/dL) și calcemie normale (≤10,5mg/dL), spontan sau după intervenție terapeutică.
2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia întâi a hiperparatiroidismului secundar, la bolnavii cu iPTH seric >300pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive, care au fosfatemie (≤5,5mg/dL) și calcemie normale (≤10,2mg/dL), spontan sau după intervenție terapeutică și nu au semne de intoxicație cu aluminiu (aluminemie <20μg/L sau între 20-60μg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

**Tratament****Ținta tratamentului**

Controlul hiperparatiroidismului secundar (vezi mai sus) și a valorilor calciului și fosfaților serici (vezi mai sus).

**Doze**Doza de inițiere:

1. în BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG<60mL/min): calcitriol 0,125-0,25μg/zi pe cale orală;
2. în BCR stadiul 5 dializă – doza este divizată fie în 7 prize zilnice, fie în 3 prize la ședințele de hemodializă, în funcție de nivelul iPTH:
  - a. 1,5-4,5μg/săptămână pentru iPTH 300-600pg/mL;
  - b. 3-12μg/săptămână pentru iPTH 600-1000pg/mL;
  - c. 9-21μg/săptămână per os pentru iPTH >1000pg/mL.

Ajustarea dozei,

1. în BCR stadiile 3-5 pre-dializă este recomandată la 1-3 luni interval în funcție de iPTH seric: se face la 1-3 luni, în funcție de iPTH seric:
  - a. dacă iPTH scade cu 30-60% din valoarea precedentă inițierii terapiei – se menține aceeași doză;
  - b. dacă iPTH scade cu <30% – se crește doza cu 25-30%;
  - c. dacă iPTH scade cu >60% – se reduce doza cu 25-30%;
  - d. dacă iPTH scade sub 40-70pg/mL (sub 0,5-1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) – se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.
2. în BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2-4 săptămâni interval în funcție de iPTH seric:
  - a. dacă iPTH scade cu 30-60% – se menține aceeași doză;
  - b. dacă iPTH scade cu <30% – se crește doza cu 0,5-1μg/ședința de hemodializă, fără a depăși doza de 4μg la o administrare;
  - c. dacă iPTH scade cu >60% – se reduce doza cu 0,5-1μg/ședința de hemodializă;
  - d. dacă iPTH scade sub 300pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) – se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii >300pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

**Întreruperea administrării**

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3-5 pre-dializă când:



- a. Calcemia totală corectată este peste  $>10,5\text{mg/dL}$  (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);
  - b. Fosfatemia este peste  $4,6\text{mg/dL}$  (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);
  - c. iPTH scade sub  $40\text{-}70\text{pg/mL}$  (sub  $0,5\text{-}1$  ori limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
  - d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menținerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).
2. în BCR stadiul 5 dializă când:
- a. calcemia totală corectată este peste  $10,2\text{mg/dL}$  (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține peste  $300\text{pg/mL}$ );
  - b. fosfatemia este peste  $5,5\text{mg/dL}$  (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține peste  $300\text{pg/mL}$ );
  - c. iPTH seric scade sub  $300\text{pg/mL}$  (sub  $4,5$  x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii  $>300\text{pg/mL}$ , terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
  - d. aluminemia crește este peste  $60\mu\text{g/L}$ ;
  - e. nu este obținut răspunsul terapeutic, situație definită drept persistența iPTH peste  $500\text{-}800\text{pg/mL}$  (peste  $8\text{-}12$  x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRAn și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfați) sau apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

### **Monitorizare**

1. în BCR stadiile 3-5 pre-dializă:
  - a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
  - b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
  - c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;
2. în BCR stadiul 5 dializă:
  - a. calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia corectată) - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;
  - b. fosfatemie - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;
  - c. iPTH - lunar în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor până la obținerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie și calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreținere, dacă doza de VDRAn și concentrația iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;
  - d. aluminemie – semestrial.

### **Prescriptori**

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu calcitriolum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

**Indicații**

1. BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG<60mL/min) pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar, ca terapie de linia a doua, la bolnavi la care iPTH persistă peste limita țintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [>70pg/mL, BCR3; >110pg/mL, BCR4; >190pg/mL, BCR 5] după corectarea deficitului nutrițional de vitamină D cu coledalciferol [25(OH)D serică >30ng/mL; 1,25(OH)<sub>2</sub>D serică <22pg/mL], care au fosfatemie (≤4,6mg/dL) și calcemie normale (≤10,5mg/dL), spontan sau după intervenție terapeutică.
2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia întâi a hiperparatiroidismului secundar, la bolnavii cu iPTH seric >300pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive, care au fosfatemie (≤5,5mg/dL) și calcemie normale (≤10,2mg/dL), spontan sau după intervenție terapeutică și nu au semne de intoxicație cu aluminiu (aluminemie <20μg/L sau între 20-60μg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

**Tratament****Ținta tratamentului**

Controlul hiperparatiroidismului secundar (vezi mai sus) și a valorilor calciului și fosfaților serici (vezi mai sus).

**Doze**Doza de inițiere:

1. în BCR stadiile 3-5 pre-dializă alfacalcidolum: 0,25-0,5μg/zi pe cale orală, administrate în priză zilnică unică, seara la culcare;
2. în BCR stadiul 5 dializă – 0,25μg/zi pe cale orală, de 3 ori/săptămână.

Ajustarea dozei,

1. în BCR stadiile 3-5 pre-dializă se face la 1-3 luni, în funcție de iPTH seric:
  - a. dacă iPTH scade cu 30-60% din valoarea precedentă inițierii terapiei – se menține aceeași doză;
  - b. dacă iPTH scade cu <30% – se crește doza cu 25-30%;
  - c. dacă iPTH scade cu >60% – se reduce doza cu 25-30%;
  - d. dacă iPTH scade sub 40-70pg/mL (sub 0,5-1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) – se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.
2. în BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2-4 săptămâni interval în funcție de iPTH seric:
  - a. dacă iPTH scade cu 30-60% – se menține aceeași doză;
  - b. dacă iPTH scade cu <30% – se crește doza cu 1□g/săptămână, fără a depăși doza de 4μg/ședința de hemodializă;
  - c. dacă iPTH scade cu >60% – se reduce doza cu 1□g/săptămână;
  - d. dacă iPTH scade sub 300pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) – se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii >300pg/mL, terapia cu alpha-calcidol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

**Întreruperea administrării**

Este recomandată

1. în BCR stadiile 3-5 pre-dializă când:
  - a. calcemia totală corectată este peste >10,5mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);
  - b. fosfatemia este peste 4,6mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);

- c. iPTH scade sub 40-70pg/mL (sub 0,5-1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
  - d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menținerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).
2. în BCR stadiul 5 dializă când:
- a. calcemia totală corectată este peste 10,2mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține peste 300pg/mL);
  - b. fosfatemia este peste 5,5mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține peste 300pg/mL);
  - c. iPTH seric scade sub 300pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii >300pg/mL, terapia cu alpha-calcidol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
  - d. aluminemia crește este peste 60μg/L;
  - e. nu este obținut răspunsul terapeutic, situație definită drept persistența iPTH peste 500-800pg/mL (peste 8-12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRA și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfați) sau apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriiceps, calcificări metastatice).

### **Monitorizare**

- 1. în BCR stadiile 3-5 pre-dializă:
  - a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
  - b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
  - c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;
- 2. în BCR stadiul 5 dializă:
  - a. calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia corectată) - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;
  - b. fosfatemie - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;
  - c. iPTH - lunar în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor până la obținerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie și calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreținere, dacă doza de VDRA și concentrația iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;
  - d. aluminemie – semestrial.

### **Prescriptori**

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu Ifacalcidolum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

**DEFINIȚIE:** **Boala Gaucher** este o boală monogenică autozomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime numită  $\beta$ -glucocerebrozidază, deficit datorat unor mutații la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidului, substanță de natură lipidică care se acumulează în celulele macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină și oase.

#### **A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT**

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) și retard de creștere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:

1. tip 1- nonneuronopat
2. tip 2- forma acută neuronopată
3. tip 3 - forma cronică neuronopată.

La pacienții cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menționat se adaugă semne și simptome care indică suferința neurologică. Pacienții cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calității vieții, abilitățile sociale și fizice putând fi grav afectate. În absența tratamentului, boala prezintă consecințe patologice ireversibile.

Sunt eligibili pentru includerea în tratament pacienții cu diagnostic cert de boală Gaucher. Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

##### **I. Criterii de includere în tratament pentru pacienții sub 18 ani - prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:**

1. Retard de creștere
2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic
3. Citopenie severă:
  - a. Hb < 10g/dl (datorată bolii Gaucher)
  - b. Trombocite < 60.000/mm<sup>3</sup> sau
  - c. Neutropenie < 500/mm<sup>3</sup> sau leucopenie simptomatică cu infecție
2. Boală osoasă simptomatică
3. Prezența formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existența în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

##### **II. Criterii de includere în tratament pentru adulți - prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:**

1. Creștere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
  - a. Hb < 9g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)
  - b. Trombocite < 60.000/mm<sup>3</sup> sau

- c. Neutropenie < 500/mm<sup>3</sup> sau leucopenie simptomatică cu infecție
- 2. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, crize osoase, necroză avasculară.

Tratamentul se aprobă numai pentru pacienții la care diagnosticul a fost confirmat specific (valori scăzute ale  $\beta$ -glucocerebrozidazei sub 1/3 din valoarea martor în cadrul testării).

## **B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER**

### **Terapia de substituție enzimatică**

Tratamentul se face cu medicamentul **Imiglucerasum** care se administrează în perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 60 U/kgcorp pentru tipul 1 de boală Gaucher și 100 U/kgcorp pentru tipul 3 de boală Gaucher. Pentru tipul 1 de boală Gaucher, în cazul în care boala are o evoluție mai puțin gravă sau în cazul în care a survenit o ameliorare notabilă sub tratament cu 60 U/kgcorp, doza se poate reduce la 30 U/kgcorp.

În cazul bolii Gaucher de tip I, forma ușoară până la moderată, tratamentul se poate face cu medicamentul **Zavesca**, numai în cazul pacienților care nu pot fi supuși terapiei de substituție enzimatică. Doza la adulți: 100 mg de trei ori pe zi, poate fi redusă la 100 mg o dată sau de două ori pe zi, din cauza diareei. Nu există experiență privind utilizarea Zavesca la pacienții sub 18 ani și peste 70 ani.

### **C. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN TRATAMENT:**

1. Lipsă de complianță la tratament;
2. Eventuale efecte adverse ale terapiei: prurit și/sau urticarie (2,5%), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem (excepțional);
3. Absența unui răspuns terapeutic semnificativ după 12 luni de tratament (cu 60U/kg corp la 2 săptămâni interval) este evidentă din lipsa de ameliorare sau chiar agravarea acelor semne clinice și parametri de laborator în baza cărora s-a indicat tratamentul:
  - a. splenomegalia;
  - b. hepatomegalia;
  - c. boala osoasă (clinic, radiografic, DEXA, RMN);
  - d. valoarea hemoglobinei (g/dl);
  - e. valoarea trombocitelor (mii/mm<sup>3</sup>).

## **D. MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER**

În monitorizarea bolii Gaucher se vor avea în vedere următoarele obiective:

### **D.1. La copii:**

- a. normalizarea hemoglobinei;
- b. creșterea numărului trombocitelor peste valorile de risc pentru un sindrom hemoragipar;
- c. regresia splenomegaliei, pacientul devenind asimptomatic;

- d. regresia hepatomegaliei, pacientul devenind asimptomatic;
- e. boala osoasă: dispariția crizelor și fracturilor osoase; atingerea masei osoase normale; creșterea densității minerale osoase – cortical și trabecular;
- f. creșterea: reluarea ritmului de creștere normal; atingerea unei talii normale;
- g. pubertate: normală;
- h. calitatea vieții: net ameliorată.

## **D.2. La adult:**

- a. hemoglobina: > 11 g/dl (femei); > 12 g/dl (bărbați);
- b. numărul trombocitelor:
  - b.1. la pacienții splenectomizați: normalizare;
  - b.2. la cei nesplenectomizați:
    - b.2.1. în cazul pacienților cu trombocitopenie moderată: numărul trombocitelor trebuie să crească de 1,5 – 2 ori în decurs de 1 an și să se normalizeze în decurs de 2 ani;
    - b.2.2. în cazul pacienților cu trombocitopenie severă: numărul trombocitelor trebuie să crească de 1,5 ori în decurs de 1 an și să se normalizeze în decurs de 2 ani;
- c. splenomegalia: dispariția disconfortului, durerii și hipersplenismului hematologic; reducerea cu aproximativ 50% a volumului după 2 ani și cu 60% la 5 ani;
- d. hepatomegalia: dispariția disconfortului; reducerea volumului cu 1/3 în primii 2 – 3 ani și cu 40% la 5 ani;
- e. boala osoasă: dispariția crizelor osoase și a osteonecrozei în 1 – 2 ani; dispariția sau ameliorarea netă a durerilor osoase și creșterea densității minerale osoase la nivel trabecular în 3 – 5 ani;
- f. boala pulmonară: prevenirea dependenței de O<sub>2</sub> și a morții subite; ameliorarea HTP și a capacității de efort;
- g. calitatea vieții: net ameliorată.

## **D.3. MONITORIZAREA PACIENȚILOR FĂRĂ TRATAMENT ENZIMATIC**

- 1. La interval de 12 luni:
  - 1.1. examen fizic;
  - 1.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);
  - 1.3. hemoglobina;
  - 1.4. trombocite;
  - 1.5. chitotriozidaza.
- 2. La interval de 24 luni:
  - 2.1. Evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;
  - 2.2. Evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 și T2), radiografic, DXA;

## **D.4. MONITORIZAREA PACIENȚILOR SUB TRATAMENT ENZIMATIC**

- 1. Pacienți sub tratament enzimatic cu obiective terapeutice *nerealizate*:

- 1.1. la interval de 3 luni:
  - 1.1.1. examen fizic;
  - 1.1.2. hemoglobina;
  - 1.1.3. trombocite;
  - 1.1.4. chitotriozidaza.
- 1.2. la interval de 12 luni:
  - 1.2.1. examen fizic;
  - 1.2.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);
  - 1.2.3. evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;
  - 1.2.4. evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 și T2), radiografic, DXA.
2. Pacienți sub tratament enzimatic cu obiective terapeutice *realizate* la 12-24 luni:
  - 2.1. examen fizic;
  - 2.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);
  - 2.3. evaluare hematologică: hemoglobina, trombocite;
  - 2.4. evaluare biochimică: chitotriozidaza;
  - 2.5. evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;
  - 2.6. evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 și T2), radiografic, DXA.
3. Pacienților sub tratament enzimatic la *schimbarea dozei sau în prezența unei complicații* clinice semnificative:
  - 3.1. examen fizic;
  - 3.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);
  - 3.3. evaluare hematologică: hemoglobina, trombocite;
  - 3.4. evaluare biochimică: chitotriozidaza;
  - 3.5. evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;
  - 3.6. evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 și T2), radiografic, DXA.

**NOTĂ:**

1. La 12- 24 luni se face evaluarea bolii pulmonare la pacienții cu presiune pulmonară normală, indiferent dacă sunt sau nu sub tratament enzimatic.
2. Ecografia trebuie să precizeze, în mod obligatoriu, volumul (în cmc) al ficatului și al splinei.
3. RMN trebuie interpretat de un același medic, special instruit în această patologie (cu încadrarea în clasa de severitate și stadii Düsseldorf).

**Indicații**

Tratamentul deficitului absolut (feritină serică <100 ng/mL) sau funcțional de fier (feritină serică >100 ng/mL și saturarea transferinei <20%) din anemia (hemoglobină sub 11g/dL) la pacienți cu Boala cronică de rinichi (eRFG<30mL/min), tratați sau nu cu agenți stimulatori ai eritropoiezei (ASE), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei.

**Tratament****Ținta tratamentului**

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20-50% și a feritinei serice între 200-500ng/mL.

**Doze, cale de administrare**

1. Bolnavi cu BCR stadiile 4 și 5 nedializați, dializați peritoneal sau transplantați, cu deficit relativ sau absolut de fier, dacă tratamentul pe cale orală (200mg fier elemental/zi) nu realizează corectarea deficitului funcțional sau relativ de fier (feritinemie mai mică de 200ng/mL), se inițiază administrarea intravenoasă, cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză, în doză de 100mg/2 săptămâni, timp de 10 săptămâni (1000 mg în total).
2. Bolnavi cu BCR stadiul 5 hemodializați, cu deficit relativ sau absolut de fier:
  - a. Doza inițială este de 100-200mg de complex de hidroxid de fier (III) sucroză pe săptămână, timp de 5-10 săptămâni (1000mg în total) administrat lent pe cale intravenoasă în ultimele 2 ore ale ședinței HD.
  - b. Doza de întreținere este în funcție de valorile hemoglobinei și ale feritinei serice, respectiv ale indicelui de saturare a transferinei:
    - i. Dacă hemoglobina crește  $\geq 11\text{g/dL}$  sau cu 0,5-1g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier persistă, se continuă cu doza de 100mg/săptămână;
    - ii. Dacă hemoglobina crește  $\geq 11\text{g/dL}$  sau cu 0,5-1g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispăre, se continuă cu doza de 100mg la 2 săptămâni;
    - iii. Dacă hemoglobina se menține sub 10g/dL, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispăre, se continuă cu doza de 100mg la 2 săptămâni și se începe administrarea de agenți stimulatori ai eritropoiezei.
    - iv. Dacă feritina serică crește peste 500micrograme/L și indice de saturare a transferinei peste 50%, tratamentul intravenos cu fier trebuie întrerupt pentru un interval de până la 3 luni, atât timp cât nu există semne ale deficitului funcțional de fier (indice de saturare a transferinei mai mic 20%). La sfârșitul acestui interval, trebuie reevaluați parametrii metabolismului fierului.
    - v. Dacă feritinemia a scăzut sub 500micrograme/L și indicele de saturare a transferinei sub 50%, administrarea intravenoasă a fierului poate fi reluată, dar cu doze reduse la 1/4 - 1/2 din doza inițială.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și apoi lunar, pe toată durata tratamentului.
2. Indicele de saturare transferinei și feritina serică trebuie monitorizate lunar până la stabilirea dozei de întreținere și apoi la trei luni, pe toată durata tratamentului cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză.

**Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru complex de hidroxid de fier (III) sucroză, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.



**DEFINIȚIE:** **Boala Fabry** este o afecțiune genetică X-lincată caracterizată prin deficit de  $\alpha$ -galactozidază A ce antrenează acumularea de glicosfingolipide, în principal globotriaosilceramidă, în lizozomi. Acumularea de glicosfingolipide afectează îndeosebi celulele endoteliale vasculare, neuroni aparținând sistemului nervos periferic (somatic și autonom) și central, cardiomiocitele, toate tipurile de celule renale, ducând la disfuncții celulare, remodelare tisulară (fibroză/scleroză), ischemie și, în final, la leziuni severe în organele țintă. Pacienții de sex masculin sunt hemizigoți, au activitate enzimatică reziduală mult redusă și dezvoltă forme severe de boală. În varianta fenotipică clasică, cea mai frecventă, debutul clinic are loc în copilărie cu acroparestezii și angiokeratoame, iar leziunile și manifestările severe de organ (renale, cardiace și cerebrale) devin evidente la vârsta adultă. În variantele cardiacă sau renală, afectarea organelor respective este dominantă. Femeile sunt heterozigote, au activitate enzimatică și manifestări clinice variabile, de la forme asimptomatice până la forme severe, asemănătoare cu cele întâlnite la bărbați.

## **A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ**

### **1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:**

**Renale:** proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4-5);

**Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;

**Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;

**Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precoce;

**ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij

**Pulmonare:** tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;

**Cutanate:** angiokeratoame;

**Oculare:** opacități corneene (cornea verticillata), cristalinene, modificări vasculare retinene;

**Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

### **2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:**

- **subiecți de sex masculin:** nivel scăzut al activității  $\alpha$ -galactozidazei A în plasmă și leucocite.

- **subiecți de sex feminin:** nivel scăzut al activității  $\alpha$ -galactozidazei A în plasmă și leucocite și / sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică  $\alpha$ -galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul de substituție enzimatică pacienții cu diagnostic cert de boală Fabry.

### **3. Indicațiile terapiei de substituție enzimatică în boala Fabry:**

- **bărbați (> 16 ani) :** după confirmarea diagnosticului de boală Fabry;
- **băieți :** în prezența de manifestări semnificative\* sau la asimptomatici, după vârsta de 10-13 ani;
- **subiecți de sex feminin (toate vârstele):** monitorizare; se instituie terapia în prezența de manifestări semnificative\* sau dacă este documentată progresia afectărilor de organ.

\* **manifestări semnificative sunt considerate:** acroparestezii cronice rezistente la tratamentul convențional, proteinurie persistentă peste 300 mg/ 24 ore, filtrare glomerulară

scăzută sub 80 ml/min/1,73 mp, afectare cardiacă semnificativă clinic, accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii în antecedente, sau modificări ischemice cerebrale la RMN.

**4.Obiectivele terapiei de substituție enzimatică: ameliorarea simptomatologiei și prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.**

**B. STABILIREA SCHEMEI DE TRATAMENT PRIN SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ LA PACIENȚII CU BOALĂ FABRY**

Tratamentul se face cu medicamentul **agalzidază beta** care se administrează în perfuzie intravenoasă lentă la fiecare 2 săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 1 mg/Kg corp; rata de administrare la primele perfuzii nu trebuie să depășească 15 mg agalzidază beta / oră.

Durata tratamentului de substituție enzimatică este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

**C. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ**

1. Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică
2. Reacții adverse severe la medicament

**D. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALA FABRY LA ÎNȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ**

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip (opțional) Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	inițial inițial inițial sau pe parcurs inițial, la fiecare 6 luni* inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică Proteinurie și creatininurie /24 ore Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic) Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni*
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie  Monotorizare Holter, coronarografie  Aritmii (da/nu) Angor (da/nu) Infarct miocardic (da/nu) Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu) Investigații / intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani* Suspiciune aritmii, respectiv, angor Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni*
Neurologică	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză) Toleranța la căldură/ frig Durere cronică/ acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu) Accident vascular cerebral ischemic (da/nu) Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni*

ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 12 luni
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezență, evoluție)	Inițial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu) Fumat (da/nu) Spirometrie	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 12-24 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	Inițial, la fiecare 12-24 luni*
Durere/calitatea vieții	Chestionar „Inventar sumar al durerii” Chestionar de sănătate mos-36 ( SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni*
Efecte adverse ale terapii		Monitorizare continuă

#### Notă

\* Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații / evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

**E. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ FABRY CE NU BENEFICIAZĂ DE TRATAMENT DE SUBSTITUTIE ENZIMATICĂ se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul D, dar cu periodicitate anuală.**

#### **F. MĂSURI TERAPEUTICE ADJUVANTE ȘI PREVENTIVE PENTRU CELE MAI IMPORTANTE MANIFESTĂRI ALE BOLII FABRY**

Domeniu patologie	de Manifestări	Tratament adjuvant și profilactic
Renală	Proteinurie  Uremie	Inhibitori ai ECA sau blocați ai receptorilor de angiotensină; Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială  Hiperlipidemie Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe Stenoze coronariene semnificative Insuficiență cardiacă severă	Inhibitori ai ECA, blocați ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă;  PTCA sau by-pass aortocoronarian; Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase și acroparestezii  Profilaxia accidentelor vasculocerebrale  Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provoacă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin; Aspirină 80 mg/zi la bărbați >30 ani și femei >35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor. Aport adecvat de vit.B12, 6,C,folat. Ex.psihiatric, inhibitori ai recaptării

ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	serotoninei;  Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracționate; metoclopramid

## REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenția Comisiei Naționale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry  
BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidență din...

Număr dosar /

**Pacient**

Nume..... Prenume.....

Data nașterii.....CNP.....

Adresa.....

Telefon.....

Casa de Asigurări de Sănătate.....

**Medic curant**

Nume..... Prenume.....CNP.....

Parafa și semnătura.....

Specialitatea.....

Unitatea sanitară.....

**1.Solicitare:**

Inițială : Da Nu

În continuare: Da Nu

Doza de agalzidază beta recomandată.....

**2.Date clinice**

Talía.....(cm)

Greutatea.....(Kg)

Data debutului clinic.....

Data confirmării diagnosticului.....

Metoda de diagnostic utilizată:

- determinarea activității  $\alpha$ -galactozidazei plasmatică și leucocitare-  
valori...../(valori de referință ale laboratorului.....)  
(Se anexează în copie buletinul de analiză)
- Analiza ADN: mutația identificată.....  
(Se anexează în copie buletinul de analiză)

**3. Evaluarea renală**

Data.....

Creatinina serică.....

Uree serică.....

Proteinurie.....

Creatininurie.....

Clearance creatininic.....

Dializă Da Nu

Transplant renal Da Nu

**4. Evaluarea cardiovasculară**

Data.....

Tensiunea arterială.....

Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu

Aritmii Da Nu

Angor Da Nu

Infarct miocardic Da Nu

Insuficiență cardiacă congestivă Da Nu

Electrocardiogramă Da Nu

Ecocardiografie Da Nu

Investigații/intervenții cardiace semnificative Da Nu

## **5.Evaluarea neurologică**

Data.....

Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză).....

Toleranța la caldură/ frig.....

Durere cronică/acută.....

Tratament antialgic.....

Depresie Da Nu

Accident vascular cerebral Da Nu

Atac ischemic cerebral tranzitor Da Nu

Exminare imagistică cerebrală Da Nu

## **6.Evaluare ORL**

Data.....

Hipoacuzie/ Surditate Da Nu

Acufene Da Nu

Vertij Da Nu

Audiograma Da Nu

## **7. Evaluare gastroenterologică**

Data.....

Dureri abdominale Da Nu

Diaree Da Nu

## **8.Evaluare dermatologică**

Data.....

Angiokeratoame (prezență, evoluție)

## **9.Evaluare respiratorie**

Data.....

Tuse Da Nu

Sindrom de obstrucție bronșică Da Nu

Spirometrie Da Nu

## **10.Evaluare oftalmologică**

Data.....

Acuitate vizuală Da Nu

Oftalmoscopie Da Nu

Ex.biomicroscopic Da Nu

## **11.Durere/calitatea vieții (chestionare)**

Data completării.....

Chestionar „Inventar sumar al durerii”

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

## **12. Efecte adverse ale terapiei cu agalzidază beta (până la data actualei evaluări).....**

## **13. Alte afecțiuni (înafară de boala Fabry).....**

## **14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esențiale privind istoricul și evoluția bolii la pacientul respectiv**

.....  
.....  
.....  
.....

## **15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:**

**Agalzidază beta**

**Doza recomandată: 1 mg/kgcorp, la fiecare 2 săptămâni**

**Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni**

**Nr.total de flacoane AGALZIDAZĂ BETA a 35 mg.....pentru perioada recomandată.**

## **16. Alte observații referitoare la tratament**

.....  
.....  
.....

**Semnătura și parafa medicului curant**

**CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul....., CNP....., domiciliat în....., telefon.....suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de....., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările și complicațiile posibile ale bolii. Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu agalzidază beta privind ameliorarea simptomelor actuale și prevenirea complicațiilor ulterioare. De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării în perfuzie a tratamentului cu agalzidază beta tot la două săptămâni pe termen nelimitat, precum și în legătură cu riscurile acestui tratament. Mă angajez să respect cu strictețe toate prescripțiile medicale legate de tratamentul cu agalzidază beta și măsurile adjuvante și profilactice. Mă angajez să respect cu strictețe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu agalzidază beta. Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu agalzidază beta, precum și cu condiționările aferente menționate mai sus.

Nume prenume pacient,

Semnătura,

Nume prenume medic curant,

Semnătura,

Data.....



**Definitie** - Humalog Mix25 este un analog premixat de insulina constituit din soluție de insulină lispro 25% și suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. Humalog Mix50 este constituit din soluție de insulină lispro 50% și suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. -Un ml conține 100U (echivalent cu 3,5mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E. coli).

### **Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro**

Humalog Mix25, Mix50 sunt indicate pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

### **Doze si mod de administrare:**

Doza de Humalog este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

Humalog Mix25, Mix50 trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. După administrarea subcutanată a Humalog Mix25, Mix50 se observă debutul rapid și atingerea precoce a activității maxime. Aceasta permite ca Humalog Mix25, Mix50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Durata de acțiune a componentei suspensie de protamină a insulinei lispro (NPL) a Humalog Mix este similară cu aceea a unei insuline bazale (NPH). Acțiunea în timp a oricărei insuline poate să varieze considerabil la persoane diferite sau în diferite perioade de timp la aceeași persoană. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog Mix este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

### **Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutatei corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

### **Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locala este frecventa. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă

**Retratament:** decizia de intrerupere temporara sau definitiva a tratamentului va fi luata in functie de indicatii si contraindicatii de catre specialist diabetolog, la fiecare caz in parte.

**Prescriptori:** medici diabetologi, alti medici specialisti cu competenta in diabet, medici desemnati.

**Definitie** – NovoRapid este un analog de insulină cu acțiune scurtă. O unitate de insulină aspart (obținută prin tehnologie ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

### **Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina apart**

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. NovoRapid (insulină aspart) poate fi utilizat în timpul sarcinii. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu NovoRapid. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

### **Doze si mod de administrare:**

Doza de NovoRapid este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului. De regulă, NovoRapid trebuie utilizat în asociere cu insuline cu acțiune intermediară sau prelungită injectate cel puțin o dată pe zi. În mod obișnuit, necesarul individual de insulină pentru adulți și copii este de 0,5-1,0 U/kg și zi. În tratamentul corelat cu mesele, 50-70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de NovoRapid, iar restul de o insulină cu acțiune intermediară sau prelungită. NovoRapid are un debut mai rapid și o durată mai scurtă a acțiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, NovoRapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, NovoRapid poate fi administrat imediat după masă.

NovoRapid se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acțiunii va fi la 10-20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 și 3 ore de la administrare. Durata acțiunii este de 3-5 ore. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Ca și în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbție mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuși, indiferent de locul injectării, debutul acțiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. NovoRapid poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

De asemenea, dacă este necesar, NovoRapid poate fi administrat intravenos de către personal medical de specialitate.

### **Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină aspart.

### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienții care utilizează NovoRapid poate fi necesară creșterea frecvenței administrărilor sau o modificare a dozelor față de insulinele folosite obișnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Nu au fost efectuate studii la copii cu vârsta sub 2 ani.

### **Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează NovoRapid sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

**Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

**Definitie** - Humalog este un analog de insulină cu acțiune scurtă. Un ml conține 100U (echivalent cu 3,5mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E. coli).

### **Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro**

Adulți, copii, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. De asemenea, Humalog este indicat pentru stabilizarea inițială a diabetului zaharat.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

### **Doze și mod de administrare:**

Doza de Humalog este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

Humalog se administrează subcutanat, la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească același loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrat subcutanat, Humalog își exercită efectul rapid și are o durată mai mică de acțiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acțiunii permite ca o injecție de Humalog să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acțiunii în comparație cu insulina umană solubilă se menține indiferent de locul injectării. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică. Humalog poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină.

Humalog poate să fie administrat intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- și postoperatorii.

### **Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutatei corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulinodependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă

### **Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă

**Retratament:** decizia de intrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

## DCI: INSULINUM ASPART

**Definitie:** NovoMix 30 este un analog premixat de insulina ce contine insulină aspart solubilă și protamin insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. O unitate de insulină aspart (obținută prin tehnologie ADN recombinant în *Saccharomyces cerevisiae*) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

### Criterii de includere

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

### Doze și mod de administrare:

NovoMix 30 poate fi administrat în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Pentru pacienții cu diabet zaharat tip 2, doza inițială recomandată de NovoMix 30 este de 6 U la micul dejun și 6 U la cină (masa de seară). De asemenea, pentru administrarea NovoMix 30 o dată pe zi, tratamentul poate fi inițiat cu 12 U la cină (masa de seară). Când NovoMix 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unități, în general este recomandat să se împartă doza în două părți și să se efectueze două administrări.

Având la bază rezultate din studii clinice, pentru ajustarea dozei este recomandat următorul ghid. În cazul unei administrări de două ori pe zi, pentru evaluarea dozei de la cină trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea micului dejun, iar pentru evaluarea dozei de dimineață, trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea cinei.

Valoarea glicemiei pre-prandial		Ajustarea dozei de NovoMix 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dL	- 2 U
4,4 – 6,1 mmol/l	80 – 110 mg/dL	0
6,2 – 7,8 mmol/l	111 – 140 mg/dL	+ 2 U
7,9 – 10 mmol/l	141 – 180 mg/dL	+ 4 U
> 10 mmol/l	> 180 mg/dL	+ 6 U

Trebuie utilizate cele mai mici nivele pre-prandiale din ultimele trei zile. Doza nu trebuie crescută dacă a survenit hipoglicemia pe parcursul acestor zile. Ajustarea dozei poate fi făcută o dată pe săptămână până când este atinsă valoarea țintă HbA<sub>1c</sub>.

La pacienții cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obișnuit între 0,5 și 1,0 Unități/kg și zi și poate fi asigurat total sau parțial de NovoMix 30. Doza de NovoMix 30 se stabilește individual, în concordanță cu nevoile pacientului.

NovoMix 30 poate fi administrat pacienților vârstnici. Totuși există o experiență limitată privind utilizarea NovoMix 30 în asociere cu ADO la pacienți cu vârsta peste 75 de ani.

NovoMix 30 prezintă un debut al acțiunii mai rapid decât insulina umană bifazică și trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, NovoMix 30 se poate administra la scurt timp după masă.

NovoMix 30 se administrează subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. NovoMix 30 nu se administrează niciodată intravenos.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

NovoMix 30 poate fi utilizat la copii și adolescenți începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu NovoMix 30 la copii cu vîrsta sub 6 ani.

## **Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după initierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

**Contraindicații** - Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent) duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, condiții potențial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, NovoMix 30 poate avea un efect mai pronunțat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare. În funcție de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină și/sau a aportului alimentar.

NovoMix 30 se administrează strict în funcție de orarul meselor. De aceea, la pacienții cu afecțiuni concomitente sau tratați cu alte medicamente care pot întârzia absorbția alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acțiunii.

Modificări ale concentrației, mărcii (producătorul), tipului, speciei și/sau metodei de fabricație) pot face necesară modificarea dozei. La pacienții tratați cu NovoMix 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Sarcina și alăptarea. Experiența clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. Studiile privind efectele asupra reproducerii la animale nu au evidențiat nici o diferență între insulina aspart și insulina umană în ceea ce privește embriotoxicitatea sau teratogenitatea. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu NovoMix 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuși, poate fi necesară ajustarea dozei de NovoMix 30.

Asocierea NovoMix 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome legate de retenția de lichide. Tratamentul cu NovoMix 30 trebuie inițiat cu atenție prin stabilirea treptată a celei mai mici doze necesare atingerii controlului glicemic.

## **Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează NovoMix sunt în principal dependente de doză



și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină și de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenție specială

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

**Retratament:** decizia de intrerupere temporara sau definitiva a tratamentului va fi luata in functie de indicatii si contraindicatii de catre specialist diabetolog, la fiecare caz in parte.

**Prescriptori:** medici diabetologi, alti medici specialisti cu competenta in diabet, medici desemnati.

## Protocoale terapeutice pentru Rosiglitazonum si Pioglitazonum

### I. Criterii de includere in tratamentul specific:

#### 1. În monoterapie:

- la pacienții cu DZ tip2 si insulinorezistență importantă, care nu tolereaza metforminul sau la care este contraindicat, și la care valoarea HbA1c este  $\geq 7\%$ , deși măsurile de respectare a stilului de viata au fost aplicate și respectate de cel puțin 3 luni

Insulinorezistența importantă este sugerată de:

- IMC (indice de masă corporală)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- CA (circumferința abdominală)  $> 94 \text{ cm}$  la bărbați si  $> 80 \text{ cm}$  la femei
- alte elemente ale sindromului metabolic

#### 2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

- metformin, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c  $\geq 7\%$ )
- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranță la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deși măsurile de respectare a stilului de viata și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c  $\geq 7\%$ ).

#### 3. În terapii orale triplă

-la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c  $\geq 7\%$ .

4 Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinație cu insulina, la pacienții cu DZ tip2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat și la care HbA1c este  $\geq 7\%$ , în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viață și a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni. Insulina poate fi adăugată terapiei cu rosiglitazona doar în cazuri excepționale si sub monitorizare atentă.

5. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de tiazolidindione.

### II. Doze

Rosiglitazona: 4 mg/zi si , în caz de neatingere a țintei (HbA1c  $< 7\%$ ), după 3 luni doza se poate crește la 8 mg/zi.

Pioglitazona: 15-30 mg/zi si, în caz de neatingere a țintei după 3 luni (HbA1c  $< 7\%$ ), doza se poate crește la 45 mg/zi.

### III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat . Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 – 3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare

(în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

4. După atingerea și menținerea ținelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

#### IV. Contraindicații

1. hipersensibilitate cunoscută la rosiglitazonă, pioglitazonă sau la oricare dintre excipienții comprimatului
2. insuficiență cardiacă NYHA I-IV
3. insuficiență hepatică
4. afecțiuni hepatice active cu transaminaze  $>2,5$  X valorile normale
5. sarcină și alăptare
6. cetoacidoză diabetică, acidoză lactică, comă diabetică hiposmolară

#### V. Precauții

Boala cardiacă ischemică. Rosiglitazona impune prudență la pacienții cu boala cardiacă ischemică. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boala cardiacă ischemică și/sau boala arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă putând crește riscul de accidente coronariene acute.

**Retenția hidrică și insuficiența cardiacă** TZD (tiazolindionele) pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Tratamentul cu TZD trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace. La pacienții cu risc de insuficiență cardiacă (infarct în antecedente, CIC) se va începe tratamentul cu doze minime și se va urmări retenția de lichide.

**Monitorizarea funcției hepatice** La toți pacienții trebuie măsurate valorile serice ale enzimelor hepatice înainte începerii tratamentului cu TZD și ulterior periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu TZD nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare serică inițială crescută a enzimelor hepatice (ALT  $> 2,5$  ori peste limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu TZD ALT este crescut  $> 3$  ori peste limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie recontrolată cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne  $> 3$  ori peste limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt.

**Tulburări oculare** Există posibilitatea apariției edemului macular la TZD; dacă pacienții raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

**Creșterea greutateii corporale:** greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

**Anemia** Tratamentul cu TZD este asociat cu scăderea hemoglobinei în funcție de doză. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înainte începerii tratamentului cu TZD, există risc crescut de anemie în timpul administrării medicamentului.

**Hipoglicemia** La pacienții cărora li se administrează TZD în terapie dublă sau triplă cu un derivat de sulfoniluree sau cu insulină există riscul de hipoglicemie în funcție de doză și este necesară reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

**Tulburări osoase:** incidența crescută a fracturilor (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) la pacienții de sex feminin tratați cu tiazolindione.

**Altele** La pacientele cu anovulație, datorită scăderii rezistenței la insulină de TZD este posibilă reluarea ovulației, cu riscul sarcinii. Rosiglitazona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $<30$  ml/min). Pioglitazona nu impune scăderea dozelor dacă clearance-ul la creatinină este  $> 4$  ml/min. Nu se vor folosi TZD la pacienții dializați. Comprimatele AVANDIA și ACTOS conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu

afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză.

**VII. Retratament:** decizia de intrerupere temporara sau definitiva a tratamentului va fi luata in functie de indicatii si contraindicatii de catre specialist diabetolog, la fiecare caz in parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alti medici specialisti cu competenta in diabet.

Substanța activă: un comprimat filmat conține acid alfa – lipoic 600 mg.

### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Thiogamma 600 oral este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

### **II. Doze și mod de administrare**

La adulți, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa – lipoic (un comprimat filmat Thiogamma 600 oral) pe zi.

Modul și durata de administrare

Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid.

(Deoarece acidul alfa – lipoic interacționează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului à-jeun, pentru a îmbunătăți absorbția).

Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparțină medicului care tratează pacientul.

### **III. Contraindicații**

Thiogamma 600 oral este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienții produsului.

### **IV. Atenționări și precauții speciale**

La copii și adolescenți nu se recomandă tratamentul cu Thiogamma 600 oral, deoarece nu există experiență clinică pentru aceste grupe de vârstă. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranța administrării Thiogamma 600 oral în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariția sarcinii, să nu continue să utilizeze Thiogamma 600 oral decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaște dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, Thiogamma 600 oral nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.

Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a Thiogamma 600 oral poate diminua efectului cisplatinei. Efectul insulinei și antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potențat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariția hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu Thiogamma 600 oral este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic și metabolizii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

### **V. Reacții adverse**

Până în prezent nu s-au raportat reacții adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conțin acid alfa – lipoic. Totuși, reacțiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relația administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncție sau sistemic, pot să apară reacții alergice cu urticarie și erupții cutanate locale sau chiar șoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură și trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creșterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) sunt recomandate pentru farmacoterapia DZ tip 2, fiind mentionate atat in consensul ADA/EASD din 2008, cat si in recomandarile ADA 2008. Ghidul pentru tratamentul hiperglicemiei postprandiale elaborat de IDF in 2007 include sitagliptina in lista antihiperglicemiantelor indicate pentru controlul glicemiei postprandiale. Avand in vedere absenta efectelor adverse cardiovasculare, se recomanda utilizarea incretinelor in tratamentul antihiperglicemiant al pacientilor cu DZ tip 2 si boala coronariana sau insuficienta cardiaca.

**I. Criterii de includere in tratamentul specific:**

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) Sunt indicati în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

-la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta și exercițiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat

-la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

-la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.

-la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonști PPAR $\gamma$  când dieta și exercițiul fizic plus agonștii PPAR $\gamma$  în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

**II. Doze și mod de administrare**

Doza de sitagliptina este de 100 mg, o dată pe zi. Se menține doza de metformin sau de agonist PPAR $\gamma$ , iar sitagliptinul se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptina, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

**III. Monitorizarea tratamentului:**

- de către specialist diabetolog, in functie de fiecare caz in parte, pe baza unor parametri clinici si paraclinici;
- clinic: toleranta individuala, indici antropometrici, semne/simptome de reactie alergica, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie a jeun si postprandiala in functie de fiecare caz in parte, HbA1c la initierea tratamentului si la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament, parametrii lipidici), parametrii functiei renale inainte de initierea tratamentului si periodic ulterior.

**IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

**V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

**1. Generale** Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu trebuie utilizati la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

**2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral** În studiile clinice în care s-au administrat inhibitori dipeptidil-peptidazei 4 în monoterapie și în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvența apariției hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienții la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree .

**3. Pacienți cu insuficiență renală** Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [ClCr]  $\geq 50$  ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, experiența din studiile clinice cu sitagliptina este limitată. De aceea, nu este recomandată utilizarea sitagliptinei la acest grup de pacienți.

**4. Pacienți cu insuficiență hepatică** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

**5. Copii și adolescenți** Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu sunt recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea medicamentului.

**6. Sarcina și alăptarea** Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 la femeile gravide și în cursul alăptării.

#### **VI. Efecte adverse:**

- cefalee;
- susceptibilitate crescută pentru infecții la nivelul cailor aeriene superioare.

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Medici prescriptori :** specialiști în Diabet, Nutritie și Boli Metabolice.

## DCI: INSULINUM DETEMIR

Levemir este un analog de insulină cu acțiune prelungită utilizat ca insulină bazală. O unitate de insulină detemir (obținută prin tehnologie ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*) conține 0,142 mg insulină detemir anhidră. O unitate (U) de insulină detemir corespunde la o unitate internațională (UI) de insulină umană. Studiile la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu insulină bazală în asociere cu antidiabetice orale au demonstrat că, controlul glicemic ( $HbA_{1c}$ ) cu Levemir este comparabil cu cel realizat de alte insuline bazale fiind asociat cu o creștere în greutate mai mică.

### I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina detemir

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

### II. Doze și mod de administrare:

1. Tratamentul cu Levemir în asociere cu antidiabetice orale se recomandă a fi inițiat cu o doză de 10 U sau 0,1-0,2 U/kg, administrată o dată pe zi. Doza de Levemir trebuie ajustată în concordanță cu necesitățile pacientului. Pe baza rezultatelor obținute din studii, se recomandă următoarea schemă de tratament:

Valorile medii autodeterminate ale glicemiei à jeun	Ajustarea dozei de Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2
Pentru o singură determinare a glicemiei	
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bolus bazal, Levemir trebuie administrat o dată sau de două ori pe zi, în concordanță cu necesitățile pacientului. Dozele Levemir trebuie ajustate individual. La pacienții care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare.

3. Înlocuirea altor insuline cu acțiune prelungită sau intermediară cu Levemir, poate necesita ajustarea dozei și a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii și în timpul primelor săptămâni după aceasta.

4. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acțiune scurtă/rapidă asociate).

5. Ca în cazul tuturor insulinelor, la vârstnici și la pacienții cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de insulină detemir ajustate în funcție de necesitățile individuale.

6. Levemir se administrează subcutanat prin injectare la nivelul coapsei, peretelui abdominal sau regiunii deltoidiene. Ca în cazul insulinelor umane, viteza și nivelul absorbției insulinei detemir pot fi mai mari atunci când se administrează s.c. la nivelul abdomenului sau regiunii deltoidiene, decât atunci când este administrată la nivelul coapsei. Prin urmare, locurile de injectare trebuie schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice.

### III. Monitorizarea tratamentului



În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

#### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la insulină detemir sau la oricare dintre excipienți

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

1. Levemir nu trebuie administrat intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.
2. Dacă Levemir este amestecat cu alte preparate insulinice, profilul de acțiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea Levemir cu analogi de insulină cu acțiune rapidă, de exemplu insulină aspart, are ca rezultat un profil de acțiune cu un efect maxim mai scăzut și mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acțiune rapidă și a Levemir trebuie evitată.
3. Sarcina și alăptarea. Nu există experiență clinică în ceea ce privește administrarea de insulină detemir în timpul sarcinii și alăptării.

#### **VI. Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Levemir sunt în principal dependente de doză și datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacție adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Levemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacții includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. **Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

Insulina glargin (Lantus®) este un analog de insulina umana cu durată lungă de acțiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de Escherichia coli (K12). Fiecare ml conține insulina glargin 100 Unitati (echivalent cu 3,64 mg insulina).

## I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glargina –

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

## II. Doze și mod de administrare

1. Lantus® trebuie administrat o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeași oră în fiecare zi.
2. La copii cu vârsta de 6 ani sau peste, eficacitatea și siguranța Lantus® au fost demonstrate numai în cazul în care se administrează seara.
3. În caz de control insuficient al glicemiei sau de tendință la episoade hiper- sau hipoglicemice, înainte de a lua în considerare ajustarea dozei, trebuie verificate complianța pacientului la regimul de tratament prescris, locurile de injectare, corectitudinea tehnicii de injectare și toți ceilalți factori relevanți.
4. Nu există diferențe relevante clinic ale concentrației plasmatice a insulinei sau ale valorilor glicemiei după injectarea Lantus® în regiunea abdominală, deltoidiană sau a coapsei. În cadrul aceleiași regiuni, locurile injectării trebuie alternate de la o injecție la alta.
5. Lantus® se administrează pe cale subcutanată.
6. Lantus nu trebuie administrat intravenos. Durata prelungită de acțiune a Lantus® este dependentă de injectarea sa în țesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.
7. **Dozele și momentul administrării Lantus® trebuie adaptate individual.** La pacienții cu diabet zaharat tip 2, Lantus poate fi administrat și în asociere cu antidiabetice orale.

Stabilirea dozei de insulina și a algoritmului de ajustare a acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcție de necesarul de insulina stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite și a prezentei concomitente și a altor măsuri terapeutice.

Din punct de vedere al regimurilor de titrare a dozei, studiile clinice efectuate în diabetul zaharat tip 2 au evidențiat două modalități practice și eficiente de ajustare a dozei și anume:

- **Algoritmul Treat-To-Target:** Doza de start pentru Lantus® (insulina glargina) este de 10 UI/zi și se ajustează săptămânal în funcție de media valorilor glicemiei din ultimele 3 zile, obiectivul fiind obținerea unei glicemii bazale mai mici sau egale cu 100 mg/dL. Ajustarea dozelor se va face conform recomandărilor din tabelul atasat:

Media glicemiilor bazale determinate prin automonitorizare	Ajustarea dozei de Lantus®
>180 mg/dL	+ 8 UI
140-180 mg/dL	+ 6 UI
120-140 mg/dL	+ 4 UI
100-120 mg/dL	+ 2 UI

- **Algoritmul LANMET:** Doza de start pentru Lantus® (insulina glargina) este de 10 UI/zi și se ajustează la fiecare 3 zile, crescând doza cu 2 UI de insulina glargina (+ 2 UI) dacă media glicemiilor din ultimele 3 zile este mai mare de 100 mg/dL.
8. Când se schimbă un regim terapeutic care conține o insulină cu acțiune intermediară sau de lungă durată cu un regim terapeutic care conține Lantus®, pot fi necesare modificarea dozei de insulină bazală și ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și momentul administrării suplimentare de insuline regular sau analogi de insulină cu acțiune rapidă sau doza de antidiabetice orale). Pentru a reduce riscul de hipoglicemie nocturnă sau matinală precoce, pacienții care au schimbat un regim terapeutic de insulină bazală cu insulină NPH de două ori pe zi, cu un regim terapeutic cu Lantus o dată pe zi, trebuie să reducă doza zilnică de insulină bazală cu 20-30% în primele săptămâni de tratament. În timpul primelor săptămâni, această reducere trebuie compensată, cel puțin parțial, prin creșterea dozei de insulină injectată la ora mesei, după această perioadă regimul terapeutic trebuie adaptat în mod individualizat. Ca și în cazul altor analogi de insulină, pacienții care necesită doze mari de insulină datorită prezenței anticorpilor anti-insulină umană pot să manifeste un răspuns la insulină mai bun cu Lantus®.

### III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

### IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulină glargin sau la oricare dintre excipienți .

#### IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Datorită experienței limitate, eficacitatea și siguranța Lantus nu au putut fi stabilite la copii cu vârsta sub 6 ani, la pacienții cu insuficiență hepatică sau la pacienții cu insuficiență renală moderată/severă .

Sarcina și alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la în cursul sarcinii și alăptării.

#### **VI. Reacții adverse**

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacție adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariției hipoglicemiei depinde de profilul de acțiune al insulinelor utilizate și, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic. Datorită furnizării mai prelungite de insulină bazală de către Lantus, este mai puțin de așteptat o hipoglicemie nocturnă și mai mult de așteptat o hipoglicemie matinală precoce. Se recomandă prudență deosebită și sporirea supravegherii glicemiei la pacienții la care episoadele hipoglicemice pot avea o relevanță clinică particulară, cum sunt cei cu stenoză semnificativă a arterelor coronare sau a vaselor cerebrale (risc de complicații cardiace sau cerebrale ale hipoglicemiei), precum și la cei cu retinopatie proliferativă, mai ales dacă nu au fost tratați prin fotocoagulare (risc de amauroză tranzitorie consecutivă hipoglicemiei)

Reacții la locul injectării. Aceste reacții includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamație. Cele mai multe reacții minore la insuline la nivelul locului de administrare se remit, de regulă, în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni.

**VII. Retratament:** decizia de intrerupere temporara sau definitiva a tratamentului va fi luata in functie de indicatii si contraindicatii de catre specialist diabetolog, la fiecare caz in parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alti medici specialisti cu competenta in diabet sau medici desemnati.

## DCI: COMBINATII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)

Substanța activă: fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) și clorhidrat de metformină 850 mg.

### I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Competact este indicat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obține un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

### II. Doze și mod de administrare

1. Doza obișnuită de Competact este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține cu un comprimat de Competact 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Competact trebuie luată în considerare creșterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Competact.

2. Administrarea de Competact în timpul mesei sau imediat după aceea poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformina.

### III. Contraindicații

Competact este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc
- Insuficiență hepatică
- Intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficiență sau disfuncție renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min).
- Afecțiuni acute cu potențial de deteriorare a funcției renale, cum ar fi:
  - Deshidratare
  - Infecție severă
  - Șoc
- Administrare intravasculară de substanțe de contrast cu iod
- Alăptare

### IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 – 3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în tintele propuse). La rezultate similare (în termenii tintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. **Acidoza lactică:** acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, care poate apărea în urma acumulării de metformină.
2. **Funcția renală:** deoarece metformina este excretată prin rinichi, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate periodic:
  - cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală

- cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații serice de creatinină la limita superioară a valorilor normale și la persoanele vârstnice

**3. Intervenția chirurgicală:** Deoarece Competact conține clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală la alegerea pacientului, cu anestezie generală, și de regulă nu trebuie reluat mai devreme de 48 de ore după aceea.

**4. Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod:** Administrarea intravasculară a unor substanțe de contrast care conțin iod, în cadrul investigațiilor radiologice, poate determina insuficiență renală. De aceea, datorită substanței active metformina, administrarea de Competact trebuie întreruptă înainte de efectuarea analizei respective, sau la momentul efectuării analizei, și nu trebuie reluată mai devreme de 48 de ore după aceea și numai după ce funcția renală a fost reevaluată și s-a constatat că este normală.

**5. Retenția de lichide și insuficiența cardiacă:** pioglitazona poate determina retenție de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficiența cardiacă. Când sunt tratați pacienți care au cel puțin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică), medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și să crească doza gradat. Deoarece insulina și pioglitazona sunt asociate cu retenția de lichide, administrarea concomitentă de insulină și Competact poate crește riscul de edem. Administrarea de Competact trebuie întreruptă dacă apar orice semne de deteriorare a statusului cardiac.

**6. Monitorizarea funcției hepatice:** se recomandă ca pacienții tratați cu Competact să fie periodic monitorizați din punct de vedere a valorilor enzimelor hepatice. La toți pacienții, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de începerea tratamentului cu Competact. Tratamentul cu Competact nu trebuie început la pacienții cu valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice ( $ALAT > 2,5 \times$  limita superioară a valorilor normale) sau care prezintă oricare alte semne de boală hepatică. După începerea tratamentului cu Competact, se recomandă ca valorile enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcție de recomandarea medicului. În cazul în care în timpul tratamentului cu Competact valorile ALAT sunt de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate din nou cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân  $> 3 \times$  limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul în care se observă apariția icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

**7. Creșterea în greutate:** În cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, au existat dovezi de creștere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de țesut adipos și în unele cazuri asociată cu retenția de fluide. În unele cazuri creșterea în greutate poate fi un simptom al insuficienței cardiace; prin urmare, greutatea trebuie ținută sub supraveghere atentă.

**8. Hipoglicemia:** Pacienții cărora li se administrează pioglitazonă în dublă asociere cu o sulfoniluree pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză și, o scădere a dozei de sulfoniluree poate fi necesară.

**9. Tulburările oculare:** S-au raportat cazuri de primă apariție sau de agravare a edemului macular diabetic cu scăderea acuității vizuale la tiazolidinedione, inclusiv pioglitazonă.

**10. Ovarele polichistice:** Ca urmare a îmbunătățirii acțiunii insulinei, tratamentul cu pioglitazonă la paciențele cu ovare polichistice poate determina reluarea ovulației.

**11. Altele:** Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată. Competact nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepție. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, Competact nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează.

## VI. Reacții adverse

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Competact comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalența Competact, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă și metformină. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: tulburări hematologice și limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și

de nutriție ( creștere în greutate) tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv (artralgie)  
tulburări renale și ale căilor urinare (hematurie)

**VII. Retratament:** decizia de intrerupere temporara sau definitiva a tratamentului va fi luata in functie de indicatii si contraindicatii de catre specialist diabetolog, la fiecare caz in parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alti medici specialisti cu competenta in diabet.



## DCI: COMBINATII (ROSIGLITAZONUM + METFORMIN)

Substanța activă: fiecare comprimat conține rosiglitazonă 1, 2 sau 4 mg (sub formă de maleat de rosiglitazonă) și clorhidrat de metformină 500 mg (corespunzător la metformină 390 mg) sau 1000mg.

### I. Criterii de includere în tratamentul specific:

AVANDAMET este indicat în tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, în special al pacienților supraponderali:

- la care nu poate fi controlată adecvat glicemia prin administrarea de metformină în monoterapie în doză maximă tolerată pe cale orală;
- în terapie orală triplă cu derivați de sulfoniluree, la pacienții cu control glicemic insuficient în ciuda terapiei orale duble cu doza maximă tolerată de metformină și un derivat de sulfoniluree .

### II. Doze și mod de administrare

Doza uzuală inițială de AVANDAMET este de 4 mg pe zi rosiglitazonă plus 2000 mg pe zi clorhidrat de metformină. După 8 săptămâni de tratament, doza de rosiglitazonă poate fi crescută la 8 mg pe zi, dacă este necesar un control mai bun al glicemiei. Doza maximă zilnică recomandată de AVANDAMET este de 8 mg rosiglitazonă plus 2000 mg clorhidrat de metformină.

În cazul în care este considerat adecvat clinic, tratamentul cu AVANDAMET poate fi început imediat după tratamentul cu metformină în monoterapie.

Terapia orală triplă (rosiglitazonă, metformină, sulfoniluree)

- Pacienții tratați cu metformină și sulfoniluree: când este cazul, tratamentul cu AVANDAMET poate fi inițiat la o doză de 4 mg pe zi de rosiglitazonă, cu doza de metformină care să substituie doza deja administrată. Creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrică
- Pacienții care utilizează tripla terapie: când este cazul, AVANDAMET poate substitui rosiglitazona și metformina deja administrate.

Administrarea AVANDAMET în timpul mesei sau imediat după masă poate reduce simptomele gastro-intestinale asociate cu administrarea metforminei.

### III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat . Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 – 3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.
4. După atingerea și menținerea ținelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

### IV. Contraindicații

AVANDAMET este contraindicat la pacienții cu:

- **hipersensibilitate la rosiglitazonă, clorhidrat de metformină sau la oricare dintre excipienți**
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadii NYHA I-IV)

- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST)
- afecțiuni acute sau cronice care pot determina hipoxie tisulară cum sunt:
  1. insuficiență cardiacă sau respiratorie
  2. infarct miocardic recent
  3. șoc
- insuficiență hepatică
- intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- cetoacidoză diabetică sau pre-comă diabetică
- insuficiență renală sau disfuncție renală, de exemplu valori ale creatininemiei  $>135 \mu\text{mol/l}$  la bărbați și  $> 110 \mu\text{mol/l}$  la femei și/sau clearance al creatininei  $<70 \text{ ml/min}$
- afecțiuni acute care au potențialul de a altera funcția renală, cum sunt:
  1. deshidratare
  2. infecție severă
  3. șoc
- administrare intravasculară a substanțelor de contrast iodate
- alăptare.

#### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. **Acidoza lactică.** Acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar severă, care poate să apară datorită acumulării metforminei.
2. **Funcția renală.** Deoarece metformina este excretată prin rinichi, valorile creatininemiei trebuie măsurate periodic:
  - cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală
  - cel puțin de două sau patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininemiei

**3. Intervenții chirurgicale** Deoarece AVANDAMET conține clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 ore înaintea unei intervenții chirurgicale programate cu anestezie generală și, de obicei, nu trebuie reluat mai devreme de 48 ore după aceasta.

**4. Administrarea substanțelor de contrast iodate.** Administrarea intravasculară a substanțelor de contrast iodate în cadrul examinărilor radiologice poate determina insuficiență renală. Astfel, datorită substanței active, metformina, tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt înainte de sau la momentul testului și nu va fi reluat mai devreme de 48 ore, numai după ce funcția renală a fost reevaluată și în cazul în care aceasta rămâne normală .

**5. Retenția hidrică și insuficiența cardiacă** Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semne sau simptome de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză. Toți pacienții, îndeosebi cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, dar și cu sulfoniluree, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă mică, trebuie monitorizați cu privire la semnele și simptomele de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea greutateii corporale și insuficiența cardiacă. Tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace. Utilizarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină poate determina creșterea riscului de retenție hidrică și insuficiență cardiacă. În luarea deciziei de a începe administrarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree trebuie să se ia în considerare terapii alternative. Se recomandă creșterea monitorizării pacientului dacă AVANDAMET este administrat în asociere în special cu insulină, dar și cu o sulfoniluree.

**6. Cardiopatia ischemică** Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

**7. Monitorizarea funcției hepatice** La toți pacienții, trebuie măsurate enzimele hepatice, înainte de începerea tratamentului cu AVANDAMET și ulterior, periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu AVANDAMET nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare inițială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu AVANDAMET, ALT este crescut până la > 3 ori limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie controlată din nou cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă la oricare dintre pacienți apar simptome sugestive de disfuncție hepatică, cum sunt greață ce nu poate fi explicată prin alte cauze, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie și/sau urină închisă la culoare, trebuie controlate enzimele hepatice. Decizia privind continuarea tratamentului cu AVANDAMET trebuie luată în funcție de examenul clinic, în așteptarea rezultatelor analizelor de laborator. Dacă apare icter, tratamentul trebuie întrerupt.

**8. Tulburări oculare** Există posibilitatea apariției edemului macular la TZD; dacă pacienții raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

**9. Creșterea greutateii corporale** În cadrul studiilor clinice cu rosiglitazonă s-a observat creștere în greutate corelată cu doza, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea greutatea corporală trebuie monitorizată atent, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

**10. Anemia** Tratamentul cu rosiglitazonă este asociat cu scăderea valorii hemoglobinei corelată cu doza. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înainte de începerea tratamentului, există risc crescut de anemie în timpul administrării AVANDAMET.

**11. Hipoglicemia** Pacienții cărora li se administrează AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta risc de hipoglicemie corelată cu doza. Poate fi necesară creșterea monitorizării pacientului și reducerea dozei medicamentului asociat.

**12. Tulburări osoase** Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

**13. Alte precauții** Ca urmare a ameliorării reactivității la insulină, la pacientele cu anovulație datorită rezistenței la insulină, este posibilă reluarea ovulației. Paciente trebuie avertizate asupra riscului de apariție a sarcinii. Deoarece comprimatele AVANDAMET conțin lactoză nu trebuie utilizate de pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

#### **VI. Reacții adverse**

În continuare, sunt prezentate reacțiile adverse pentru fiecare componentă a AVANDAMET.

Reacții adverse asociate cu metformina: tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (acidoză lactică, deficit de vitamina B12), tulburări ale sistemului nervos (gust metallic), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcției hepatice, hepatită) afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (urticarie eritem prurit)

Reacții adverse asociate cu rosiglitazona : tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice și de nutriție (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creștere în greutate, creșterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (amețeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice ( fracturi frecvente).

**VII. Retratament:** decizia de intrerupere temporara sau definitiva a tratamentului va fi luata in functie de indicatii si contraindicatii de catre specialist diabetolog, la fiecare caz in parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alti medici specialisti cu competenta in diabet.

## **DCI: COMBINATII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM)**

Substanța activă: fiecare comprimat conține conține maleat de rosiglitazonă, echivalent cu rosiglitazonă 4 mg și glimepiridă 4 mg.

### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

AVAGLIM este indicat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, care nu pot obține un control glicemic suficient cu ajutorul dozelor optime de sulfoniluree administrată în monoterapie, și pentru care metformina nu este adecvată, datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

### **II. Doze și mod de administrare**

1. Tratamentul cu AVAGLIM trebuie individualizat pentru fiecare pacient. Înainte de inițierea tratamentului cu AVAGLIM trebuie efectuată o evaluare clinică adecvată pentru a stabili riscul pacientului de apariție a hipoglicemiei. AVAGLIM trebuie administrat o dată pe zi, cu puțin înaintea sau în timpul mesei (de obicei, prima masă principală a zilei). Dacă administrarea unei doze este omisă, următoarea doză nu trebuie mărită.
2. Dacă este necesar, doza de rosiglitazonă poate fi mărită după 8 săptămâni. Doza zilnică maximă recomandată este de 8 mg rosiglitazonă și 4 mg glimepiridă (administrată sub forma unui comprimat de AVAGLIM 8 mg/4 mg, o dată pe zi).
3. Creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrică.
4. În cazul în care apar simptome de hipoglicemie, pacientul trebuie să revină la terapia asociată și să ajusteze doza de glimepiridă în funcție de necesități.

### **III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 – 3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii Țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.
4. După atingerea și menținerea Ținelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

### **IV. Contraindicații**

Utilizarea AVAGLIM este contraindicată în cazul pacienților care prezintă:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, glimepiridă, alte sulfoniluree sau sulfonamide, sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (clasele NYHA I-IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST)
- insuficiență hepatică
- insuficiență renală severă, și anume clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min (inclusiv dializă renală)
- diabet zaharat insulino-dependent
- cetoacidoză diabetică sau comă diabetică.

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

1. Deoarece nu este indicată utilizarea AVAGLIM în asociere cu metformina, nu trebuie folosit în cadrul triplei terapii orale a diabetului zaharat.

**2. Hipoglicemia** Pacienții tratați cu AVAGLIM pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei dependente de doză.

**3. Retenția hidrică și insuficiența cardiacă** Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate agrava sau precipita semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză. Toți pacienții, în special cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă redusă, trebuie monitorizați în privința semnelor și simptomelor de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea în greutate și insuficiența cardiacă. Dacă apare o deteriorare a statusului cardiac, administrarea rosiglitazonei trebuie întreruptă.

**4. Asocierea cu insulină** În studiile clinice a fost observată o incidență crescută a insuficienței cardiace atunci când rosiglitazona este utilizată în asociere cu insulina. Insulina trebuie adăugată terapiei cu rosiglitazonă doar în cazuri excepționale și sub monitorizare atentă.

**5. Cardiopatia ischemică** Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

**6. Monitorizarea funcției hepatice** În cazul tuturor pacienților, valoarea enzimelor hepatice trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu AVAGLIM și apoi periodic, conform raționamentului medical. Tratamentul cu AVAGLIM nu trebuie instituit la pacienții care prezintă valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau orice alt semn de afecțiune hepatică. Dacă în cursul tratamentului cu rosiglitazonă, valorile ALAT sunt >3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie reevaluate cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT se mențin la valori >3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă se observă apariția icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

**7. Tulburări oculare** După punerea pe piață, au fost raportate apariții sau agravări ale edemului macular diabetic, cu scăderea acuității vizuale, după folosirea tiazolidindionelor, inclusiv a rosiglitazonei.

**8. Pacienții cu insuficiență renală** Pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 și 80 ml/min) pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei. Se recomandă monitorizarea atentă.

**9. Femeile cu cicluri anovulatorii, în perioada de premenopauză** Ca urmare a creșterii sensibilității la insulină, reluarea ciclurilor ovulatorii se poate produce la pacientele ale căror cicluri anovulatorii sunt determinate de rezistența la insulină.

**10. Creșterea în greutate** În cursul studiilor clinice efectuate cu rosiglitazonă s-a evidențiat creșterea în greutate dependentă de doză, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea, greutatea corporală trebuie monitorizată periodic, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

**11. Monitorizarea hematologică** Tratamentul cu rosiglitazonă se asociază cu scăderea dependentă de doză a valorilor hemoglobinei. În cazul pacienților care prezintă valori mici ale hemoglobinei înainte de începerea terapiei, în timpul tratamentului cu Avaglim există un risc crescut de apariție a anemiei. În cursul tratamentului cu AVAGLIM este necesară monitorizarea hematologică periodică (în special a numărului leucocitelor și trombocitelor).

**12. Tulburări osoase** Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

**13. Intoleranța la lactosă** Deoarece comprimatele AVAGLIM conțin lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție de glucoză–galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

14. **Sarcina și alăptarea** Pentru AVAGLIM nu sunt disponibile date clinice sau preclinice privind utilizarea sa la femeile gravide sau în perioada alăptării. De aceea, AVAGLIM nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării.

## **VI. Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos pentru fiecare substanță activă, componentă a Avaglim.

Reacții adverse asociate cu rosiglitazona : tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice și de nutriție (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creștere în greutate, creșterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (amețeală, cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice ( fracturi frecvente).

Reacții adverse asociate cu glimepirida: tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (hipoglicemie), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcției hepatice, hepatită) afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (hipersensibilitate cutanată la lumina)

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet.

**I. Criterii de includere in tratamentul specific:**

Exenatida este indicata în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asociere cu metformină și/sau cu derivați de sulfoniluree, la pacienții care nu au realizat control glicemic adecvat.

1. în terapia dubla în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doză maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranță la metformina sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni. ( valoarea HbA1c > 7%).

2. în terapia tripla

- la pacienți cu DZ tip2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

3. În orice alt caz în care , în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de exenatida.

**II. Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu EXENATIDUM trebuie inițiat cu 5 µg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (BID) timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 µg BID pentru a îmbunătăți și mai mult controlul glicemic.

Dozele mai mari de 10 µg BID nu sunt recomandate.

EXENATIDUM se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineață și de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXENATIDUM nu trebuie administrat după mese. Dacă o injecție a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecție subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a brațului.

**III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

1. Pacientul va fi monitorizat . Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1- 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

**IV. Contraindicații**

1 Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

2. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.



## **V. Precautii**

1. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 50 - 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei: 30 - 50 ml/min), creșterea dozei de la 5 µg la 10 µg trebuie aplicată conservator. EXENATIDA nu este recomandat la pacienții cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min)
2. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA
3. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.
4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXENATIDA la femeile gravide
5. Hipoglicemia Atunci când se adaugă exenatida la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparație cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exenatida se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie
6. Doza de EXENATIDA nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcție de glicemia auto-monitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.
7. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienței celulelor beta.
8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXENATIDA nu este recomandată.

## **VI. Reactii adverse**

Tulburari gastro-intestinale. Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost greața. Odată cu continuarea tratamentului, frecvența și severitatea tulburarilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienților.

Reacțiile la locul injectării. De regulă, aceste reacții au fost de ușoare și nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDEI

**VII. Retratament:** decizia de intrerupere temporara sau definitiva a tratamentului va fi luata in functie de indicatii si contraindicatii de catre specialist diabetolog, la fiecare caz in parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alti medici specialisti cu competenta in diabet.

Humalog NPL este un analog de insulină cu profil al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Humalog NPL este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro. Un ml conține 100U (echivalent cu 3,5mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli)

### **I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro**

Humalog NPL este indicat în tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

### **II. Doze și mod de administrare:**

1. Doza de Humalog NPL este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.
2. Humalog NPL se poate administra în asociere cu Humalog. Humalog NPL trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Humalog NPL nu trebuie administrat intravenos.
3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât același loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.
4. Humalog NPL are un profil al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog NPL este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

### **VIII. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

## **VI. Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locala este frecventa. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă

**VII. Retratament:** decizia de intrerupere temporara sau definitiva a tratamentului va fi luata in functie de indicatii si contraindicatii de catre specialist diabetolog, la fiecare caz in parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alti medici specialisti cu competenta in diabet, medici desemnati.

## I. Definiție

Boala Pompe (glicogenoza tip II) este o boală monogenică (cu transmitere autozomal recesivă) a metabolismului glicogenului, datorată deficitului unei hidrolaze acide lizozomale,  $\alpha$ -glucozidaza, care determină acumulare consecutivă de glicogen în toate țesuturile indivizilor afectați. A fost descrisă în urmă cu 50 ani.

Frecvența este diferit raportată în diferite zone geografice, estimarea medie fiind de 1/40.000.

## II. Forme clinice

Boala se manifestă printr-un spectru clinic, care are în comun miopia, de severitate variabilă, dar diferă prin vârsta de debut, implicarea altor organe și severitatea evoluției.

Cea mai severă este forma clasică (generalizată, infantilă), cu debut precoce la vârsta de sugar, caracterizată prin: cardiomegalie, hepatomegalie, hipotonie, cu evoluție infaustă înaintea vârstei de 2 ani, prin insuficiență cardio-respiratorie.

Boala Pompe poate debuta și după vârsta de sugar ("late-onset"), în copilărie, adolescență (forma juvenilă) sau chiar la vârsta de adult (din a doua până în a șasea decadă de vârstă) – forma adultă, în care este afectată, în mod esențial, musculatura scheletică, de obicei fără suferință cardiacă. Evoluția este, în general, lent progresivă (mai rapidă la cei cu debut la vârsta mai mică), conducând la invaliditate și - prin afectare musculară proximală – la insuficiență respiratorie.

Acumularea de glicogen este masivă la nivelul cordului, musculaturii scheletice și în ficat în forma generalizată și este mai redusă și limitată de obicei la musculatura scheletică în forma cu debut tardiv.

Criteriile diagnostice sunt nespecifice și specifice.

- **Criteriile nespecifice:**

- *clinic:*

- pentru forma infantilă: hipotonie musculară extremă, cardiomegalie, hepatomegalie și macroglosie (raportate la: 96%; 95%; 82% și respectiv 62% dintre pacienți), cu debut la sugar sau cel târziu până la 2 ani;
- pentru forma juvenilă: hipotonie musculară, cardiomegalie, hepatomegalie și macroglosie (raportate la: 100%; 6%; 29% și respectiv 8% dintre pacienți, cu debut între 1 – 15 ani;
- pentru forma adultă: miopia, hepatomegalia și macroglosia (raportate la: 100%; 4% și respectiv 4% dintre pacienți), cu debut după vârsta de 15 ani.

- *EMG:* traseu de tip miogen;

- *Ecocardiografie; EKG;*

- *ecografie hepatică* (volum hepatic);

- *probe funcționale respiratorii* (la vârsta la care este posibil);

- *enzime serice:* PCK, TGP, TGO cu valori crescute;

- *biopsia musculară:* conținut crescut de glicogen.

- **Criterii specifice**

- *enzimatic:* dozarea  $\alpha$ -glucozidazei în leucocite (sau: fibroblaști, țesut muscular). Valoarea acestora la pacienții cu forma infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează de obicei sub 20% din valoarea marțorilor;

- *molecular:* analiza ADN pentru decelarea mutațiilor la nivelul genei  $\alpha$ -glucozidazei (localizată pe 17q; 20 exoni). Criteriul molecular nu este obligatoriu pentru diagnostic.

**III. Tratamentul specific** al bolii Pompe, recent disponibil, este un tratament de substituție enzimatică cu aglucosidasum alfa (preparat comercial Myozyme).

Posologia recomandată este de 20 mg/kg/doză, în perfuzie i.v., la 2 săptămâni interval.

**IV. Criteriul de includere în tratament:**

- pacienți simptomatici cu diagnostic confirmat specific (enzimatic); acesta nefiind posibil deocamdată în țara noastră, se stabilește prin colaborarea cu laboratoare de profil din străinătate.

**V. Monitorizarea tratamentului**

- examen fizic;
- enzime musculare;
- ecocardiografie, EKG, ecografie hepatică;
- probe funcționale respiratorii (la vârsta la care este posibilă efectuarea acestora);
- chestionare de autoevaluare a calității vieții (la vârsta la care este posibil sau prin informații furnizate de părinți).

Singurul pacient din țara noastră cu glicogenoză tip II (late-onset), diagnosticat specific, este monitorizat în Centrul de Patologie Genetică din Clinica Pediatrie I Cluj.

**VI. Criterii de excludere din tratament**

- efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale (foarte rare de altfel) sau angioedem (excepțional semnalat);
- lipsa de complianță la tratament.

**VII. Prescriptori:** medici în specialitatea: Pediatrie, Genetică Medicală, Medicină Internă.

## DCI:RIMONABANTUM

### I. Definitia afecțiunii

***Riscul cardiometabolic este definit ca riscul global de a dezvolta DZ tip 2 și boli cardiovasculare, inclusiv IMA și accident vascular cerebral.***

### II. Stadializarea afecțiunii

Criteriile ATP III pentru factorii de risc cardiometabolici:

FACTORI DE RISC CV		PARAMETRII
circumferința abdominală crescută	Bărbați	≥102cm
	Femei	≥ 88cm
Trigliceride crescute		≥ 150 mg/dL (≥1.7 mmol/L)
HDL-colesterol scăzut	Bărbați	<40 mg/dL(<1.03 mmol/L)
	femei	<50 mg/dL (<1.30 mmol/L)
Hipertensiune	TA	≥130/85 mm Hg
Glicemie a jeun crescută		≥ 110 mg/dL(≥ 6.1 mmol/L)

*Pacienții supraponderali/obezi cu obezitate abdominală și diabet zaharat de tip 2, necontrolați adecvat cu monoterapie cu metformin (sau sulfoniluree) și cu dislipidemie aterogenă, reprezintă categoria cu cel mai mare risc cardiometabolic.*

### III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)

Pacienții cu vârstă de peste 18 ani, care au **cumulativ** următorii factori majori de risc cardiometabolic:

- Diabet zaharat tip 2;

- Control glicemic inadecvat sub tratament antidiabetic în monoterapie cu metformin sau sulfoniluree
- Supraponderalitate/obezitate ( $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ ) cu obezitate abdominală (obiectivată prin circumferința taliei de  $> 88 \text{ cm}$  la femei, respectiv  $> 102 \text{ cm}$  la bărbați);
- Dislipidemie aterogenă (HDL colesterol scăzut  $< 40 \text{ mg/dl}$  la bărbați și  $< 50 \text{ mg/dl}$  la femei; trigliceride crescute  $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ).

#### IV. **Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

La pacienții care întrunesc condițiile de mai sus se inițiază și se continuă tratamentul cu Rimonabant 20 mg/zi. Doza de 20 mg/zi se menține pe tot parcursul tratamentului.

Efectul maximal apare după 6 luni de tratament continuu.

Întrucât este o condiție metabolică efectele benefice se mențin pe perioada tratamentului și se reduc progresiv la oprirea acestuia, până la nivelul inițial.

Durata maximă de urmărire în studii a fost de 2 ani.

#### V. **Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

*Control clinic:*

- la **o lună** (anamneză, examen clinic general care să includă obligatoriu măsurarea circumferinței taliei și a greutății corporale; în funcție de aprecierea medicului curant, se poate recomanda la nevoie un consult psihologic/psihiatric pentru a exclude boala depresivă majoră)

- la **3 luni** (anamneză, examen clinic general care să includă obligatoriu măsurarea circumferinței taliei și a greutății corporale; în funcție de aprecierea medicului curant se poate recomanda la nevoie un consult psihologic/psihiatric pentru a exclude boala depresivă majoră)

- la **6 luni** (anamneză, examen clinic general care să includă obligatoriu măsurarea circumferinței taliei și a greutății corporale; în funcție de aprecierea medicului curant se poate recomanda la nevoie un consult psihologic/psihiatric pentru a exclude boala depresivă majoră)

- apoi **semestrial** (anamneză, examen clinic general care să includă obligatoriu măsurarea circumferinței taliei și a greutății corporale)

*Control biologic:*

- la **fiecare 6 luni** (control glicemic, trigliceride, HDL-colesterol, ± proteina C reactivă).

#### VI. **Criterii de excludere din tratament :**

- pacienții cu boală depresivă majoră în curs și/sau cu tratament cu antidepressive în curs
- pacienții supraponderali / obezi fără factori de risc asociați

#### VII. **Reluare tratament (condiții) – doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)**

Nu se aplică.

#### VIII. **Prescriptori**

Tratamentul va fi inițiat numai de medicii specialiști endocrinologi, diabetologi, cardiologi, specialiști în medicină internă.

Prescripția poate fi continuată de medicii de familie.





## PROTOCOL TERAPEUTIC IN DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat definește o tulburare metabolică care poate avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic, rezultate din deficiența în insulinosecreție, insulinorezistență sau ambele și care are ca element de definire până în prezent valoarea glicemiei. (OMS-1999).

### Clasificarea etiologică a diabetului zaharat (DZ)

Diabet Zaharat tip1
<ul style="list-style-type: none"> <li>● autoimun</li> <li>● idiopatic</li> </ul>
Diabet Zaharat tip2
<ul style="list-style-type: none"> <li>● cu predominanța insulinorezistentei asociată cu deficit relativ de insulină</li> <li>● cu predominanța deficitului secretor asociat cu insulinorezistență</li> </ul>
Alte tipuri specifice de diabet zaharat (rare)
Diabet Gestațional (cu debut sau diagnosticat în cursul sarcinii)

### CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ȘI STADIALĂ A DIABETULUI

Stadii evolutive	Normoglicemie	Hiperglicemie			
Tipuri de diabet	Glicoreglare normală	Alterarea toleranței la gluc. Glicemie bazală modificată	Diabet zaharat		
			Nu necesită insulină	Necesită insulină pentru control	Necesită insulină pentru supraviețuire
DZ tip 1	←				→
DZ tip 2	←			→	
Alte tipuri specifice	←			→	
Diabet gestațional	←			→	

Întreaga lume se confruntă cu o pandemie de diabet zaharat tip 2, datorată occidentalizării modului de viață, îmbătrânirii populației, urbanizării, care au drept consecințe modificări ale alimentației, adoptarea unui stil de viață sedentar și dezvoltarea obezității. Prevalența DZ diferă semnificativ în funcție de populația studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic și stilul de viață. Predicțiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare și conform aprecierilor ADA, prevalența DZ va atinge 9%.

Obiectivul protocolului este de a recomanda diabetologilor criteriile cele mai avantajoase din punct de vedere financiar și care păstrează în același timp calitatea îngrijirii persoanelor cu diabet zaharat (DZ). Deoarece insulina este utilizată în tratamentul ambelor tipuri de DZ, în cuprinsul protocolului se fac referințe la utilizarea insulinei atât în DZ de tip 2, cât și în DZ de tip 1.

DZ tip 2 este caracterizat prin insuficiența beta-celulară progresivă, rezistență la insulină și creșterea producției hepatice de glucoză. Diferitele modalități terapeutice reflectă atât acest caracter progresiv cât și heterogenitatea bolii rezultată, între altele, din asocierea în cote-părți diferite ale acestor defecte patogenetice principale.

Protocolul sugerează modalități generale de abordare terapeutică (farmacologice și nefarmacologice) în DZ nou descoperit, precum și pe parcursul istoriei naturale a bolii.

Tintele terapeutice sunt cele menționate în ghidurile IDF, ADA și EASD. Aplicarea lor va fi însă individualizată în funcție de situația clinică, vârstă, prezența comorbidităților și de speranța de viață.

#### Tratamentul nefarmacologic

Scop: modificarea stilului de viață.

Se bazează pe educație medicală terapeutică, vizând în principal dietoterapia și efortul fizic.

Tratamentul nefarmacologic este menținut obligatoriu pe tot parcursul bolii.

Poate fi încercat, ca unica modalitate terapeutică, doar la pacienții cu forme ușoare de DZ (de exemplu la pacienții la care după 3 luni de terapie cu metformin, în doze minime, se ating tintele terapeutice).

#### Tratamentul farmacologic

##### Antidiabetice orale:

- în monoterapie
- în terapie combinată

##### Insulinoterapia

#### Antidiabeticele orale

##### 1. Monoterapia

Biguanidele sunt prima opțiune terapeutică, de la dg. DZ.

În cazul în care pacientul prezintă intoleranță la biguanide și are IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> se indică monoterapie cu sulfonilureice.

Inițial dozele de biguanide vor fi mici, cu posibilitatea creșterii ulterioare, în funcție de toleranță și răspuns.

Eficiența tratamentului se evaluează la 1-3 luni.

Dacă nu se obțin țintele terapeutice, în condițiile complianței la tratament și regim alimentar, se poate trece la terapie combinată. În privința acesteia, prima opțiune este un sulfonilureic.

##### 2. Terapia orală combinată

Se instituie când:

a. monoterapia orală este inefficientă

b. la pacienți cu DZ tip 2 nou descoperit, cu glicemie a jeun  $\geq 240$  mg/dL, dar < 300 mg/dL (corpi cetonici urinari absenți) și/sau HbA1c  $\geq 9,0\%$  dar < 10,5%:

-BMI  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>:

biguanide asociate cu sulfonilureice sau tiazolidindione. Dozele vor fi titrate, în funcție de răspunsul glicemic, eventual până la atingerea dozelor "maximale".

În cazul în care, sub tratament cu doze maximale în terapie combinată dubla, țintele glicemice nu pot fi atinse sau menținute (la pacient compliant), este indicată instituirea insulinoterapiei sau asocierea tripla de ADO.

-BMI < 25 Kg/m<sup>2</sup>:

dacă simptomatologia nu este pregnantă, se poate institui tratamentul combinat: Sulfonilureic + biguanid până la atingerea dozelor maximale.

Dacă simptomatologia hiperglicemică este pregnantă (sete, poliurie) și se însoțește de scădere ponderală, se poate opta pentru insulinoterapie (de preferat, dar nu obligator, insulină rapidă în trei prize, inițial). Ulterior, pe parcursul spitalizării tratamentul se poate individualiza prin adoptarea schemei de tratament cu insulină care servește cel mai bine sănătatea și calitatea vieții pacientului, sau se poate tenta farmacoterapia orală, dacă sunt premise de succes.

În funcție de comorbidități, contraindicații sau intoleranța la ADO, se poate opta de la început pentru tratament cu insulină.

c. glicemia a jeun  $\geq 300$  mg/dL și/ sau HbA1c  $\geq 10,5\%$ . În această situație de obicei spitalizarea este necesară și, cel puțin inițial, se impune tratamentul cu insulină. În funcție de evoluția ulterioară (echilibrare metabolică rapidă, necesar de insulină în scădere) se poate încerca înlocuirea insulinoterapiei cu farmacoterapie orală.

### 3. Insulinoterapia

Conform UKPDS, în momentul diagnosticului, pacienții cu DZ tip 2 prezintă o reducere cu 50% a funcției beta-celulare. Ulterior, funcția beta-celulară continuă să scadă progresiv cu o rată de aproximativ 4% pe an. În consecință, mai devreme sau mai târziu, un procent important al bolnavilor cu DZ tip 2 devin insulinonecesitanți.

În funcție de anumite stări sau comorbidități, insulinoterapia este indicată în:

- sarcină și lactație, intervenții chirurgicale, boli hepatice sau renale într-o fază evolutivă avansată, stări acute severe.
- pacienții care nu tolerează ADO sau au contraindicații la ADO
- la pacienții cu terapie orală în doze maxime care, în pofida complianței la tratament, nu pot atinge țintele terapeutice.
- la pacienții cu DZ tip 2 nou descoperit cu glicemia a jeun  $\geq 300$  mg/dL și/sau HbA1c  $> 10,5\%$ .
- la pacienții care, în lipsa altor comorbidități, prezintă scădere ponderală progresivă.
- când medicul curant considera oportun acest lucru

#### Inițierea insulinoterapiei

Opțiunile obișnuite sunt:

- insulină bazală: se folosește insulina intermediară sau cu durată de acțiune prelungită (24 ore)
- insulină bifazică.
- asciere de insulina bazală cu insulina prandială (cu acțiune rapidă sau scurtă)

La pacienții cu insuficiență secundară a terapiei cu ADO, de obicei vârstnici, schema cea mai des utilizată constă în insulină bazală (insulină intermediară sau insulină cu durată lungă de acțiune) administrată la culcare (8 – 10 unități inițial) asociată cu ADO în cursul zilei. Dozele de insulină se titrează pentru obținerea unei glicemii a jeun  $<110$  mg/dL în sângele capilar sau  $< 125$  mg/dL în plasma venoasă.

În cazul în care pacientul nu are o secreție suficientă de insulină endogenă pentru a menține euglicemia în cursul zilei, se trece la tratament cu 2 injecții pe zi de insulină intermediară bazală sau premixată (bifazică) sau la o schemă cu injecții multiple de insulină.

Țintele terapeutice vor fi adaptate în funcție de speranța de viață, de comorbidități, de posibilitățile pacientului de automonitorizare și control.

### TINTELE GLICEMICE

#### IDF

	Risc scăzut	Risc arterial	Risc microvascular
HbA1c	$\leq 6,5\%$	$>6,5\%$	$>7,5\%$

Glicemia a jeun și preprandial: (plasma venoasă) mg/dl	< 110	≥ 110	> 125
---	-------	-------	-------

Glicemia în sânge Capilar (mg/dl)			
a jeun:	< 100	≥ 100	≥ 110
postprandial:	< 135	≥ 135	>160

#### ADA

HbA1c (similar DCCT): < 7,0%  
 Glicemie capilară preprandială: 90 – 130 mg/dl  
 Glicemie capilară postprandială: < 180 mg/dl

### RECOMANDARI

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse.
4. La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport eficiență-cost cât mai bun.
5. După atingerea și menținerea țăintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.
6. De regula, tratamentul DZ tip 2 trebuie început cu metformin.
7. Tripla asociere de ADO se va folosi doar în cazuri bine selectate, preferându-se introducerea, în caz de eșec al dublei asocieri de ADO, precoce a insulinoterapiei.
8. Beneficiile specifice ale sulfonilureicelor se datorează și altor efecte, independente de puterea lor hipoglicemiantă. Deoarece hipoglicemia este mai puțin frecventă în cursul tratamentului cu gliquidona, glipizid, gliclazid sau glimepirid (comparativ cu tratamentul cu glibenclamid), acestea prezintă un avantaj terapeutic la pacienții vârstnici, vulnerabili la hipoglicemie, cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinină > 60 mg/dl) și cu risc cardiovascular crescut (nu împiedică preconditionarea ischemică).
9. Gliquidona, fiind lipsită de eliminare renală, și glipizida pot fi administrate la pacienții cu insuficiență renală cronică moderată.
10. Tratamentul cu sulfonilureice va fi nuanțat în funcție de situațiile în care preparate specifice oferă anumite avantaje terapeutice. Dacă criteriul efectului hipoglicemiant este determinant în alegerea sulfonilureicului, atunci se va opta pentru preparatul care, la aceeași potență, are prețul cel mai redus.
11. Repaglinida, fiind un regulator al glicemiei postprandiale, este indicat la persoanele cu HbA1c < 8.5%- 9,0% deoarece la această categorie de pacienți hiperglicemia postprandială este principalul contributor la creșterea HbA1c. În cadrul acestei categorii vor fi selectați cei la care modul de viață nu le permite un număr fix de mese zilnice și un orar regulat al lor.

12. Tiazolidindionele (TZD): în monoterapie pot fi administrate în terapia persoanelor cu DZ tip 2, supraponderali, cu stigmatele sindromului metabolic, care au intoleranță la biguanide (sau contraindicații) și la care nu există contraindicații pentru TZD. Deasemenea, pot fi administrate în asociere cu biguanide dacă monoterapia cu biguanide nu duce la atingerea țintelor terapeutice, în cazurile indicate. Prezентam protocol separat.
13. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) ameliorează controlul glicemic prin medierea creșterii valorilor hormonilor endogeni activi. Hormonii endogeni, care includ peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinitrop dependent de glucoză (PIG), sunt eliberați din intestin pe tot parcursul zilei, iar concentrațiile lor cresc ca răspuns la ingestia de alimente. Acești hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentrațiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 și PIG cresc sinteza și eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice, prin căi de semnalizare intracelulară care implică AMP-ul ciclic. Tratamentul cu PGL-1 sau cu inhibitori ai DPP-4 pe modele animale de diabet zaharat tip 2 a demonstrat îmbunătățirea răspunsului celulelor beta la glucoză și stimularea biosintezei și eliberării insulinei. În cazul unor concentrații mai mari de insulină, preluarea glucozei în țesuturi este crescută. În plus, PGL-1 reduce secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice. Concentrațiile reduse de glucagon, împreună cu concentrațiile mai mari de insulină, duc la o producție hepatică mai redusă de glucoză, determinând scăderea glicemiei. Efectele PGL-1 și PIG sunt dependente de glucoză, astfel încât atunci când concentrațiile glucozei în sânge sunt mici nu se observă stimularea eliberării de insulină și supresia secreției de glucagon de către PGL-1. Atât pentru PGL-1 cât și pentru PIG, stimularea eliberării de insulină este intensificată atunci când glucoza crește peste concentrațiile normale. În plus, PGL-1 nu afectează răspunsul normal al glucagonului la hipoglicemie. Activitatea PGL-1 și PIG este limitată de enzima DPP-4, care hidrolizează rapid hormonii endogeni în metaboliți inactivi. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 împiedică hidroliza hormonilor endogeni de către DPP-4, crescând astfel concentrațiile plasmatice ale formelor active de PGL-1 și PIG. Prin creșterea valorilor hormonilor endogeni activi, inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 crește eliberarea de insulină și scade valorile de glucagon, într-un mod dependent de glucoză. La pacienții cu diabet zaharat tip 2 cu hiperglicemie, aceste modificări ale valorilor insulinei și glucagonului determină scăderea hemoglobinei A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) și scăderea glicemiei à jeun și postprandiale. Prezентam protocol separat.
14. Exenatida este un mimetic al incretinei care manifestă câteva acțiuni antihiperglicemice ale peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1). Secvența de aminoacizi a exenatidei se suprapune parțial cu cea a GLP-1 uman. S-a demonstrat că exenatida activează in vitro receptorul uman GLP-1mecanismul de acțiune fiind mediat de AMP ciclic și/sau de alte căi intracelulare de semnalizare.Exenatida crește, în mod dependent de glucoză, secreția de insulină din celulele pancreatice beta. Pe măsură ce concentrațiile sanguine ale glucozei scad, secreția de insulină se reduce. Atunci când exenatida a fost utilizată în asociere numai cu metformina, nu s-a observat creșterea incidenței hipoglicemiei față de asocierea placebo cu metformină, ceea ce s-ar putea datora acestui mecanism insulinitrop dependent de glucoză. Exenatida suprimă secreția de glucagon, despre care se știe că este inadecvat crescută în diabetul tip 2. Concentrațiile de glucagon mai mici duc la scăderea producției hepatice de glucoză. Cu toate acestea, exenatida nu alterează răspunsul glucagonic normal și alte răspunsuri hormonale la hipoglicemie. Exenatida încetinește golirea stomacului, reducând, astfel, rata cu care apare în circulație glucoza derivată din alimentele ingerate. Prezентam protocol separat.

#### Analogii de insulina

Tratamentul diabetului zaharat cu insuline umane este nefiziologic atât datorită profilului farmacocinetic al acestor insuline cât și datorită căii de administrare a insulinei (subcutanat). Astfel, toate preparatele de insulină umană presupun administrare preprandială de la minim cu 15 minute - 45 minute în funcție de preparat, interval adesea nerespectat de către pacient, fapt ce diminuează conveniența și complianța la tratament, cu consecințe negative asupra controlului metabolic. De

asemenea, variabilitatea, riscul crescut de hipoglicemie (în special nocturnă) și câștigul ponderal sunt neajunsuri ale tratamentului cu insulină umană, care împiedică tratamentul `agresiv` în vederea obținerii țintelor glicemice.

Cu scopul depășirii acestor limitări ale insulinelor umane, au fost dezvoltati și lansați analogii de insulină, care după profilul lor de acțiune sunt: rapizi (prandiali), bazali și premixați (cu acțiune duală).

**Analogii de insulină cu acțiune rapidă** (Humalog, NovoRapid, Apidra), indiferent de locul injectării subcutanate au o absorbție mai rapidă, o concentrație maximă crescută instalată rapid și o durată de acțiune mai scurtă în comparație cu insulina rapidă umană.

Ca atare, oricare analog rapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă, iar atunci când este necesar, administrarea poate fi imediat după masă.

De asemenea controlul glicemiei post-prandiale este îmbunătățit cu risc scăzut de hipoglicemie (în special severă și nocturnă).

**Analogii de insulină bazală** (Lantus, Levemir) oferă controlul glicemiei bazale pe o durată de 24 de ore, fără vârf pronunțat de acțiune. Variabilitatea și riscul de hipoglicemie sunt scăzute în comparație cu insulinele umane bazale. Ambii analogi bazali pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (atât în combinație cu ADO cât și ca parte a unei scheme bazal-bolus). Pentru insulina Levemir, avantajul asupra câștigului ponderal a fost demonstrat constant în studiile din diabetul zaharat tip 1 cât și 2.

**Analogii premixați de insulină, cu acțiune duală** (Humalog Mix 25, 50 și NovoMix 30) conțin atât analogul rapid (lispro și respectiv aspart) în amestecuri fixe de 25, 50 și respectiv 30% alături de insulina cu acțiune prelungită. Prezența analogului rapid (lispro și respectiv aspart) determină debutul rapid, cu concentrația maximă atinsă rapid, permițând administrarea mai aproape de masă (între 0 și 10 minute înainte/după masă) iar componenta prelungită asigură o durată de acțiune de 24 de ore, mimând cele 2 faze insulinosecretorii fiziologice. Și acești analogi premixați pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (cu sau fără ADO în combinație).

### **Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulină**

Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulină atât în diabetul zaharat tip 1 cât și cel tip 2 de face de către medicul diabetolog în urma deciziei acestuia, bazată pe evaluarea complexă a persoanei cu diabet zaharat.

**Schimbarea tratamentului insulinic cu insulină umană cu analog de insulină** se face de către medicul diabetolog și este recomandat a se realiza în următoarele situații:

1. Orice persoană cu diabet zaharat la care **echilibrul metabolic** nu este obținut, în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic) și a unei compliance crescute la tratament.
2. **Variabilitate glicemică** crescută în pofida unui stil de viață adecvat și constant.
3. **Hipoglicemii** recurente sau asimptomatice în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic).
4. **Stil de viață activ, neregulat:** copii, adolescenți, adulți care prin natura activității lor au acest stil de viață activ, neregulat.

### **Indicații specifice (conform RCP) ale analogilor de insulină la grupuri populaționale speciale sau la anumite grupe de vârstă**

1. Copii, adolescenți: NovoRapid de la  $\geq 2$  ani, Humalog, Lantus, Levemir de la  $\geq 6$  ani, Humalog NPL  $\geq 12$  an În cazul în care este preferată mixtura de analog, NovoMix 30  $\geq 10$  ani Humalog Mix 25, Humalog Mix %0  $\geq 12$  ani
2. Sarcina: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL
3. Alăptare: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL NovoMix 30
4. Obezitate: Levemir
5. Insuficiență renală, insuficiență hepatică asociată: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL

## **ALTE RECOMANDARI**

1. Eficienta terapiei va fi evaluata periodic, la 3 luni sau ori de cate ori este nevoie. Dacă după 3 luni nu există ameliorări semnificative, se evaluează stilul de viață și, dacă este necesar, se trece la o etapă superioară de tratament. Dacă la 3 luni există o tendință de ameliorare a controlului metabolic, se întărește educația și se continuă etapa terapeutică.
2. Schemele terapeutice vor fi menținute numai dacă și demonstrează superioritatea (cost-eficienta, calitatea vieții).

## **Protocoale terapeutice pentru analogii de insulina cu acțiune rapidă**

### **Protocol terapeutic pentru INSULINA LISPRO (Humalog)**

Humalog este un analog de insulină cu acțiune scurtă. Un ml conține 100U (echivalent cu 3,5mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E. coli).

#### **I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro**

Adulți, copii, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. De asemenea, Humalog este indicat pentru stabilizarea inițială a diabetului zaharat.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

#### **II. Doze și mod de administrare:**

1. Doza de Humalog este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.
2. Humalog se administrează subcutanat, la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească același loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrat subcutanat, Humalog își exercită efectul rapid și are o durată mai mică de acțiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acțiunii permite ca o injecție de Humalog să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acțiunii în comparație cu insulina umană solubilă se menține indiferent de locul injectării. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică. Humalog poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină.
3. Humalog poate să fie administrat intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- și postoperatorii.

#### **III. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutatei corporale,



ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

#### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă

#### **VI. Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

### **Protocol terapeutic pentru INSULINA ASPART (NovoRapid)**

NovoRapid este un analog de insulină cu acțiune scurtă. O unitate de insulină aspart (obținută prin tehnologie ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

#### **I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina apart**

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. NovoRapid (insulină aspart) poate fi utilizat în timpul sarcinii. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu NovoRapid. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

#### **II. Doze și mod de administrare:**

1. Doza de NovoRapid este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului. De regulă, NovoRapid trebuie utilizat în asocieră cu insuline cu acțiune

intermediară sau prelungită injectate cel puțin o dată pe zi. În mod obișnuit, necesarul individual de insulină pentru adulți și copii este de 0,5-1,0 U/kg și zi. În tratamentul corelat cu mesele, 50-70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de NovoRapid, iar restul de o insulină cu acțiune intermediară sau prelungită.

2. NovoRapid are un debut mai rapid și o durată mai scurtă a acțiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, NovoRapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, NovoRapid poate fi administrat imediat după masă.

3. NovoRapid se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acțiunii va fi la 10-20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 și 3 ore de la administrare. Durata acțiunii este de 3-5 ore. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Ca și în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbție mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuși, indiferent de locul injectării, debutul acțiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. NovoRapid poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

4. De asemenea, dacă este necesar, NovoRapid poate fi administrat intravenos de către personal medical de specialitate.

#### **IV. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutatei corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină aspart.

#### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienții care utilizează NovoRapid poate fi necesară creșterea frecvenței administrărilor sau o modificare a dozelor față de insulinele folosite obișnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Nu au fost efectuate studii la copii cu vârsta sub 2 ani.

#### **VI. Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează NovoRapid sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia

este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

**VII. Retratament:** decizia de intrerupere temporara sau definitiva a tratamentului va fi luata in functie de indicatii si contraindicatii de catre specialist diabetolog, la fiecare caz in parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alti medici specialisti cu competenta in diabet, medici desemnati.

## **Protocol terapeutic pentru INSULINA GLULIZINA (Apidra®)**

Insulina glulizina (Apidra®) este un analog de insulina umana cu actiune rapida produs prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizand tuplpini de Escherichia coli. Fiecare ml conține insulină glulizina 100 Unități (echivalent cu 3,49 mg)

### **I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glulizina – Apidra®**

Adulți cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

### **II. Doze si mod de administrare**

1. Regimul de doze de Apidra trebuie ajustat individual.
2. Apidra® trebuie utilizat în regimuri terapeutice care includ o insulină cu durată de acțiune intermediară sau lungă sau analogi de insulină bazală și poate fi utilizat în asociere cu antidiabetice orale.
3. Apidra trebuie administrat cu puțin timp (0-15 min) înainte de masă sau imediat după masă.
4. Apidra trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau mușchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiași regiuni (abdomen, coapsă sau mușchi deltoid), locurile injectării și ale perfuzării trebuie alternate de la o injecție la alta. Viteza absorbției și, consecutiv, debutul și durata acțiunii, pot fi influențate de locul injectării, exercițiul fizic și alți factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbție puțin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.

### **II. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

În timpul tratamentului cu insulina se recomanda determinari repetate ale glicemiei prin automonitorizare cu scopul de a evita atat hiperglicemia cat si hipoglicemia. Hipoglicemia poate să apară ca rezultat al unui exces de activitate a insulinei comparativ cu aportul alimentar și consumul energetic. Nu sunt disponibile date specifice cu privire la supradozajul cu insulină glulizina.

### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienti

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Trecerea unui pacient la un nou tip sau la o altă marcă de insulină trebuie făcută sub supraveghere medicală strictă. Modificări în ceea ce privește concentrația, marca (producătorul), tipul (normală, NPH, lentă etc), și/sau metoda de fabricație pot determina modificări ale regimului de doze. Poate fi necesară și ajustarea tratamentului antidiabetic oral asociat.

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea insulinei glulizină la femeile gravide. Este necesară prudență atunci când medicamentul se prescrie la femei gravide. Este esențială monitorizarea atentă a glicemiei. Nu se cunoaște dacă insulina glulizină se excretă în laptele uman, dar, în general, insulina nu se elimină în laptele matern și nu se absoarbe după administrare orală. Mamele care alăptează pot necesita ajustarea dozei de insulină și a dietei.

## **VI. Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Apidra sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet sau medici desemnați.

## **Protocoale terapeutice pentru analogii premixati**

### **Protocol terapeutic Humalog Mix 25, Humalog Mix 50**

Humalog Mix25 este un analog premixat de insulină constituit din soluție de insulină lispro 25% și suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. Humalog Mix50 este constituit din soluție de insulină lispro 50% și suspensie de protamină a insulinei lispro 50%.—Un ml conține 100U (echivalent cu 3,5mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe *E. coli*).

## **I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro**

Humalog Mix25, Mix50 sunt indicate pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

## **II. Doze și mod de administrare:**

1. Doza de Humalog este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

2. Humalog Mix25, Mix50 trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. După administrarea subcutanată a Humalog Mix25, Mix50 se observă debutul rapid și atingerea precoce a activității maxime. Aceasta permite ca Humalog Mix25, Mix50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Durata de acțiune a componentei suspensie de protamină a insulinei lispro (NPL) a Humalog Mix este similară cu aceea a unei insuline bazale (NPH). Acțiunea în timp a oricărei insuline

poate să varieze considerabil la persoane diferite sau în diferite perioade de timp la aceeași persoană. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog Mix este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

## **V. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

## **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

## **VI. Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

## Protocol terapeutic pentru INSULINA NovoMix 30

NovoMix 30 este un analog premixat de insulina ce contine insulină aspart solubilă și protamin insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. O unitate de insulină aspart (obținută prin tehnologie ADN recombinant în *Saccharomyces cerevisiae*) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

### I. Criterii de includere

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

### II. Doze și mod de administrare:

1. NovoMix 30 poate fi administrat în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Pentru pacienții cu diabet zaharat tip 2, doza inițială recomandată de NovoMix 30 este de 6 U la micul dejun și 6 U la cină (masa de seară). De asemenea, pentru administrarea NovoMix 30 o dată pe zi, tratamentul poate fi inițiat cu 12 U la cină (masa de seară). Când NovoMix 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unități, în general este recomandat să se împartă doza în două părți și să se efectueze două administrări.

2. Având la bază rezultate din studii clinice, pentru ajustarea dozei este recomandat următorul ghid. În cazul unei administrări de două ori pe zi, pentru evaluarea dozei de la cină trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea micului dejun, iar pentru evaluarea dozei de dimineață, trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea cinei.

Valoarea glicemiei pre-prandial		Ajustarea dozei de NovoMix 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dL	- 2 U
4,4 – 6,1 mmol/l	80 – 110 mg/dL	0
6,2 – 7,8 mmol/l	111 – 140 mg/dL	+ 2 U
7,9 – 10 mmol/l	141 – 180 mg/dL	+ 4 U
> 10 mmol/l	> 180 mg/dL	+ 6 U

Trebuie utilizate cele mai mici nivele pre-prandiale din ultimele trei zile. Doza nu trebuie crescută dacă a survenit hipoglicemia pe parcursul acestor zile. Ajustarea dozei poate fi făcută o dată pe săptămână până când este atinsă valoarea țintă HbA<sub>1c</sub>.

3. La pacienții cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obișnuit între 0,5 și 1,0 Unități/kg și zi și poate fi asigurat total sau parțial de NovoMix 30. Doza de NovoMix 30 se stabilește individual, în concordanță cu nevoile pacientului.

4. NovoMix 30 poate fi administrat pacienților vârstnici. Totuși există o experiență limitată privind utilizarea NovoMix 30 în asociere cu ADO la pacienți cu vârsta peste 75 de ani.

5. NovoMix 30 prezintă un debut al acțiunii mai rapid decât insulina umană bifazică și trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, NovoMix 30 se poate administra la scurt timp după masă.

6. NovoMix 30 se administrează subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. NovoMix 30 nu se administrează niciodată intravenos.

7. Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

8. NovoMix 30 poate fi utilizat la copii și adolescenți începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu NovoMix 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

### **III. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent) duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, condiții potențial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, NovoMix 30 poate avea un efect mai pronunțat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare. În funcție de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină și/sau a aportului alimentar.

NovoMix 30 se administrează strict în funcție de orarul meselor. De aceea, la pacienții cu afecțiuni concomitente sau tratați cu alte medicamente care pot întârzia absorbția alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acțiunii.

Modificări ale concentrației, mărcii (producătorul), tipului, speciei și/sau metodei de fabricație) pot face necesară modificarea dozei. La pacienții tratați cu NovoMix 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Sarcina și alăptarea. Experiența clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. Studiile privind efectele asupra reproducerii la animale nu au evidențiat nici o diferență între insulina aspart și insulina umană în ceea ce privește embriotoxicitatea sau teratogenitatea. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu NovoMix 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuși, poate fi necesară ajustarea dozei de NovoMix 30.

Asocierea NovoMix 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome legate de retenția de lichide. Tratamentul cu NovoMix 30 trebuie inițiat cu atenție prin stabilirea treptată a celei mai mici doze necesare atingerii controlului glicemic.

## VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează NovoMix sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină și de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenție specială

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

- VII. **Retratament:** decizia de intrerupere temporara sau definitiva a tratamentului va fi luata in functie de indicatii si contraindicatii de catre specialist diabetolog, la fiecare caz in parte.
- VIII. **Prescriptori:** medici diabetologi, alti medici specialisti cu competenta in diabet, medici desemnati.

## Protocoale terapeutice pentru analogii bazali de insulina

### Protocol terapeutic pentru INSULINA GLARGIN (LANTUS®)

Insulina glargin (Lantus®) este un analog de insulina umana cu durata lunga de actiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de Escherichia coli (K12). Fiecare ml contine insulina glargin 100 Unitati (echivalent cu 3,64 mg insulina).

#### I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glargina –

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

#### II. Doze si mod de administrare

1. Lantus® trebuie administrat o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeași oră în fiecare zi.
2. La copii cu varsta de 6 ani sau peste, eficacitatea și siguranța Lantus® au fost demonstrate numai în cazul în care se administrează seara.
3. În caz de control insuficient al glicemiei sau de tendință la episoade hiper- sau hipoglicemice, înainte de a lua în considerare ajustarea dozei, trebuie verificate complianța pacientului la regimul de tratament prescris, locurile de injectare, corectitudinea tehnicii de injectare și toți ceilalți factori relevanți.
4. Nu există diferențe relevante clinic ale concentrației plasmatice a insulinei sau ale valorilor glicemiei după injectarea Lantus® în regiunea abdominală,



deltoidiană sau a coapsei. În cadrul aceleiași regiuni, locurile injectării trebuie alternate de la o injecție la alta.

5. Lantus® se administrează pe cale subcutanată.
6. Lantus nu trebuie administrat intravenos. Durata prelungită de acțiune a Lantus® este dependentă de injectarea sa în țesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.
7. **Dozele și momentul administrării Lantus® trebuie adaptate individual.** La pacienții cu diabet zaharat tip 2, Lantus poate fi administrat și în asociere cu antidiabetice orale.

Stabilirea dozei de insulina și a algoritmului de ajustare a acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcție de necesarul de insulina stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite și a prezentei concomitente și a altor măsuri terapeutice.

Din punct de vedere al regimurilor de titrare a dozei, studiile clinice efectuate în diabetul zaharat tip 2 au evidențiat două modalități practice și eficiente de ajustare a dozei și anume:

- **Algoritmul Treat-To-Target:** Doza de start pentru Lantus® (insulina glargina) este de 10 UI/zi și se ajustează săptămânal în funcție de media valorilor glicemiei din ultimele 3 zile, obiectivul fiind obținerea unei glicemii bazale mai mici sau egale cu 100 mg/dL. Ajustarea dozelor se va face conform recomandărilor din tabelul atașat:

Media glicemiilor bazale determinate prin automonitorizare	Ajustarea dozei de Lantus®
>180 mg/dL	+ 8 UI
140-180 mg/dL	+ 6 UI
120-140 mg/dL	+ 4 UI
100-120 mg/dL	+ 2 UI

- **Algoritmul LANMET:** Doza de start pentru Lantus® (insulina glargina) este de 10 UI/zi și se ajustează la fiecare 3 zile, crescând doza cu 2 UI de insulina glargina (+ 2 UI) dacă media glicemiilor din ultimele 3 zile este mai mare de 100 mg/dL.
8. Când se schimbă un regim terapeutic care conține o insulină cu acțiune intermediară sau de lungă durată cu un regim terapeutic care conține Lantus®, pot fi necesare modificarea dozei de insulină bazală și ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și momentul administrării suplimentare de insuline regular sau analogi de insulină cu acțiune rapidă sau doza de antidiabetice orale). Pentru a reduce riscul de hipoglicemie nocturnă sau matinală precoce, pacienții care au schimbat un regim terapeutic de insulină bazală cu insulină NPH de două ori pe zi, cu un regim terapeutic cu Lantus o dată pe zi, trebuie să reducă doza zilnică de insulină bazală cu 20-30% în primele săptămâni de tratament. În timpul primelor săptămâni, această reducere trebuie compensată, cel puțin parțial, prin creșterea dozei de insulină injectată

la ora mesei, după această perioadă regimul terapeutic trebuie adaptat în mod individualizat. Ca și în cazul altor analogi de insulină, pacienții care necesită doze mari de insulină datorită prezenței anticorpilor anti-insulină umană pot să manifeste un răspuns la insulină mai bun cu Lantus®.

### III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

### IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulină glargin sau la oricare dintre excipienți .

#### IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Datorită experienței limitate, eficacitatea și siguranța Lantus nu au putut fi stabilite la copii cu vârsta sub 6 ani, la pacienții cu insuficiență hepatică sau la pacienții cu insuficiență renală moderată/severă .

Sarcina și alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la în cursul sarcinii și alăptării.

### VI. Reacții adverse

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacție adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariției hipoglicemiei depinde de profilul de acțiune al insulinelor utilizate și, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic. Datorită furnizării mai prelungite de insulină bazală de către Lantus, este mai puțin de așteptat o hipoglicemie nocturnă și mai mult de așteptat o hipoglicemie matinală precoce. Se recomandă prudență deosebită și sporirea supravegherii glicemiei la pacienții la care episoadele hipoglicemice pot avea o relevanță clinică particulară, cum sunt cei cu stenoză semnificativă a arterelor coronare sau a vaselor cerebrale (risc de complicații cardiace sau cerebrale ale hipoglicemiei), precum și la cei cu retinopatie proliferativă, mai ales dacă nu au fost tratați prin fotocoagulare (risc de amauroză tranzitorie consecutivă hipoglicemiei)

Reacții la locul injectării. Aceste reacții includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamație. Cele mai multe reacții minore la insuline la nivelul locului de administrare se remit, de regulă, în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni.

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet sau medici desemnați.

### Protocol terapeutic pentru INSULINA DETEMIR (LEVEMIR)

Levemir este un analog de insulină cu acțiune prelungită utilizat ca insulină bazală. O unitate de insulină detemir (obținută prin tehnologie ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*) conține 0,142 mg insulină detemir anhidră. O unitate (U) de insulină detemir corespunde la o unitate internațională (UI) de insulină umană. Studiile la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu insulină

bazală în asociere cu antidiabetice orale au demonstrat că, controlul glicemic (HbA<sub>1c</sub>) cu Levemir este comparabil cu cel realizat de alte insuline bazale fiind asociat cu o creștere în greutate mai mică.

### **I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina detemir**

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

### **II. Doze si mod de administrare:**

1. Tratamentul cu Levemir în asociere cu antidiabetice orale se recomandă a fi inițiat cu o doză de 10 U sau 0,1-0,2 U/kg, administrată o dată pe zi. Doza de Levemir trebuie ajustată în concordanță cu necesitățile pacientului. Pe baza rezultatelor obținute din studii, se recomandă următoarea schemă de tratament:

<b>Valorile medii autodeterminate ale glicemiei à jeun</b>	<b>Ajustarea dozei de Levemir</b>
<b>&gt; 10,0 mmol/l (180 mg/dl)</b>	<b>+ 8</b>
<b>9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)</b>	<b>+ 6</b>
<b>8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)</b>	<b>+ 4</b>
<b>7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)</b>	<b>+ 2</b>
<b>6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)</b>	<b>+ 2</b>
<b>Pentru o singură determinare a glicemiei</b>	
<b>3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)</b>	<b>- 2</b>
<b>&lt;3,1 mmol/l (&lt;56 mg/dl)</b>	<b>- 4</b>

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bolus bazal, Levemir trebuie administrat o dată sau de două ori pe zi, în concordanță cu necesitățile pacientului. Dozele Levemir trebuie ajustate individual. La pacienții care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare.

3. Înlocuirea altor insuline cu acțiune prelungită sau intermediară cu Levemir, poate necesita ajustarea dozei și a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii și în timpul primelor săptămâni după aceasta.

4. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acțiune scurtă/rapidă asociate).

5. Ca în cazul tuturor insulinelor, la vârstnici și la pacienții cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de insulină detemir ajustate în funcție de necesitățile individuale.

6. Levemir se administrează subcutanat prin injectare la nivelul coapsei, peretelui abdominal sau regiunii deltoidiene. Ca în cazul insulinelor umane, viteza și nivelul absorbției insulinei detemir pot fi mai mari atunci când se administrează s.c. la nivelul abdomenului sau regiunii deltoidiene, decât atunci când este administrată la nivelul coapsei. Prin urmare, locurile de injectare trebuie schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice.

### **III. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale,

ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

#### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la insulină detemir sau la oricare dintre excipienți

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

1. Levemir nu trebuie administrat intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.
2. Dacă Levemir este amestecat cu alte preparate insulinice, profilul de acțiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea Levemir cu analogi de insulină cu acțiune rapidă, de exemplu insulină aspart, are ca rezultat un profil de acțiune cu un efect maxim mai scăzut și mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acțiune rapidă și a Levemir trebuie evitată.
3. Sarcina și alăptarea. Nu există experiență clinică în ceea ce privește administrarea de insulină detemir în timpul sarcinii și alăptării.

#### **VI. Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Levemir sunt în principal dependente de doză și datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacție adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Levemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacții includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

### **Protocol Terapeutic Humalog NPL**

Humalog NPL este un analog de insulină cu profil al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Humalog NPL este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro. Un ml conține 100U (echivalent cu 3,5mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli)

#### **I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro**

Humalog NPL este indicat în tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidențiază nici o reacție adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului.

#### **II. Doze și mod de administrare:**

1. Doza de Humalog NPL este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.
2. Humalog NPL se poate administra în asociere cu Humalog. Humalog NPL trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Humalog NPL nu trebuie administrat intravenos.

3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât același loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.

4. Humalog NPL are un profil al activității care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Humalog NPL este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

## **IX. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

## **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

## **VI. Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

## PROTOCOALE TERAPEUTICE TIAZOLINDIONE

### Protocoale terapeutice pentru Rosiglitazonum si Pioglitazonum

#### I. Criterii de includere in tratamentul specific:

##### 1. În monoterapie:

- la pacienții cu DZ tip2 si insulinorezistență importantă, care nu tolereaza metforminul sau la care este contraindicat, și la care valoarea HbA1c este  $\geq 7\%$ , deși măsurile de respectare a stilului de viata au fost aplicate și respectate de cel puțin 3 luni

Insulinorezistența importantă este sugerată de:

- IMC (indice de masă corporală)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- CA (circumferința abdominală)  $> 94 \text{ cm}$  la bărbați si  $> 80 \text{ cm}$  la femei
- alte elemente ale sindromului metabolic

##### 2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

- metformin, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c  $\geq 7\%$ )
- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranță la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deși măsurile de respectare a stilului de viata și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c  $\geq 7\%$ ).

##### 3. În terapii orale triplă

-la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c  $\geq 7\%$ .

4 Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinație cu insulina, la pacienții cu DZ tip2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat și la care HbA1c este  $\geq 7\%$ , în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viață și a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni. Insulina poate fi adăugată terapiei cu rosiglitazona doar în cazuri excepționale si sub monitorizare atentă.

5. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de tiazolidindione.

#### II. Doze

Rosiglitazona: 4 mg/zi si , în caz de neatingere a țintei (HbA1c  $< 7\%$ ), după 3 luni doza se poate crește la 8 mg/zi.

Pioglitazona: 15-30 mg/zi si, în caz de neatingere a țintei după 3 luni (HbA1c  $< 7\%$ ), doza se poate crește la 45 mg/zi.

#### III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat . Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 – 3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare

(în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

4. După atingerea și menținerea ținelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

#### IV. Contraindicații

1. hipersensibilitate cunoscută la rosiglitazonă, pioglitazonă sau la oricare dintre excipienții comprimatului
2. insuficiență cardiacă NYHA I-IV
3. insuficiență hepatică
4. afecțiuni hepatice active cu transaminaze  $>2,5$  X valorile normale
5. sarcină și alăptare
6. cetoacidoză diabetică, acidoză lactică, comă diabetică hiposmolară

#### V. Precauții

Boala cardiacă ischemică. Rosiglitazona impune prudență la pacienții cu boala cardiacă ischemică. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boala cardiacă ischemică și/sau boala arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă putând crește riscul de accidente coronariene acute.

**Retenția hidrică și insuficiența cardiacă** TZD (tiazolindionele) pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Tratamentul cu TZD trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace. La pacienții cu risc de insuficiență cardiacă (infarct în antecedente, CIC) se va începe tratamentul cu doze minime și se va urmări retenția de lichide.

**Monitorizarea funcției hepatice** La toți pacienții trebuie măsurate valorile serice ale enzimelor hepatice înainte începerii tratamentului cu TZD și ulterior periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu TZD nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare serică inițială crescută a enzimelor hepatice (ALT  $> 2,5$  ori peste limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu TZD ALT este crescut  $> 3$  ori peste limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie recontrolată cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne  $> 3$  ori peste limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt.

**Tulburări oculare** Există posibilitatea apariției edemului macular la TZD; dacă pacienții raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

**Creșterea greutateii corporale:** greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

**Anemia** Tratamentul cu TZD este asociat cu scăderea hemoglobinei în funcție de doză. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înainte începerii tratamentului cu TZD, există risc crescut de anemie în timpul administrării medicamentului.

**Hipoglicemia** La pacienții cărora li se administrează TZD în terapie dublă sau triplă cu un derivat de sulfoniluree sau cu insulină există riscul de hipoglicemie în funcție de doză și este necesară reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

**Tulburări osoase:** incidența crescută a fracturilor (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) la pacienții de sex feminin tratați cu tiazolindione.

**Altele** La pacientele cu anovulație, datorită scăderii rezistenței la insulină de TZD este posibilă reluarea ovulației, cu riscul sarcinii. Rosiglitazona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $<30$  ml/min). Pioglitazona nu impune scăderea dozelor dacă clearance-ul la creatinină este  $> 4$  ml/min. Nu se vor folosi TZD la pacienții dializați. Comprimatele AVANDIA și ACTOS conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu

afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză.

**VII. Retratament:** decizia de intrerupere temporara sau definitiva a tratamentului va fi luata in functie de indicatii si contraindicatii de catre specialist diabetolog, la fiecare caz in parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alti medici specialisti cu competenta in diabet.

### **Protocol terapeutic pentru AVANDAMET**

Substanta activa: fiecare comprimat conține rosiglitazonă 1, 2 sau 4 mg (sub formă de maleat de rosiglitazonă) și clorhidrat de metformină 500 mg (corespunzător la metformină 390 mg) sau 1000mg.

#### **I. Criterii de includere in tratamentul specific:**

AVANDAMET este indicat în tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, în special al pacienților supraponderali:

- la care nu poate fi controlată adecvat glicemia prin administrarea de metformină în monoterapie în doză maximă tolerată pe cale orală;
- în terapie orală triplă cu derivați de sulfoniluree, la pacienții cu control glicemic insuficient în ciuda terapiei orale duble cu doza maximă tolerată de metformină și un derivat de sulfoniluree .

#### **II. Doze și mod de administrare**

Doza uzuală inițială de AVANDAMET este de 4 mg pe zi rosiglitazonă plus 2000 mg pe zi clorhidrat de metformină. După 8 săptămâni de tratament, doza de rosiglitazonă poate fi crescută la 8 mg pe zi, dacă este necesar un control mai bun al glicemiei. Doza maximă zilnică recomandată de AVANDAMET este de 8 mg rosiglitazonă plus 2000 mg clorhidrat de metformină.

În cazul în care este considerat adecvat clinic, tratamentul cu AVANDAMET poate fi început imediat după tratamentul cu metformină în monoterapie.

Terapia orală triplă (rosiglitazonă, metformină, sulfoniluree)

- Pacienții tratați cu metformină și sulfoniluree: când este cazul, tratamentul cu AVANDAMET poate fi inițiat la o doză de 4 mg pe zi de rosiglitazonă, cu doza de metformină care să substituie doza deja administrată. Creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrică
- Pacienții care utilizează tripla terapie: când este cazul, AVANDAMET poate substitui rosiglitazona și metformina deja administrate.

Administrarea AVANDAMET în timpul mesei sau imediat după masă poate reduce simptomele gastro-intestinale asociate cu administrarea metforminei.

#### **III. Criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice**

1. Pacientul va fi monitorizat . Eficiența terapiei trebuie evaluata la intervale regulate, de 1 – 3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare



(în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

4. După atingerea și menținerea ținelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

#### IV. Contraindicații

AVANDAMET este contraindicat la pacienții cu:

- **hipersensibilitate la rosiglitazonă, clorhidrat de metformină sau la oricare dintre excipienți**
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadii NYHA I-IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST)
- afecțiuni acute sau cronice care pot determina hipoxie tisulară cum sunt:
  - insuficiență cardiacă sau respiratorie
  - infarct miocardic recent
  - șoc
- insuficiență hepatică
- intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- cetoacidoză diabetică sau pre-comă diabetică
- insuficiență renală sau disfuncție renală, de exemplu valori ale creatininemiei  $>135 \mu\text{mol/l}$  la bărbați și  $>110 \mu\text{mol/l}$  la femei și/sau clearance al creatininei  $<70 \text{ ml/min}$
- afecțiuni acute care au potențialul de a altera funcția renală, cum sunt:
  - deshidratare
  - infecție severă
  - șoc
  - administrare intravasculară a substanțelor de contrast iodate
- alăptare.

#### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. **Acidoza lactică.** Acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar severă, care poate să apară datorită acumulării metforminei.

2. **Funcția renală.** Deoarece metformina este excretată prin rinichi, valorile creatininemiei trebuie măsurate periodic:

- cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală
- cel puțin de două sau patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininemiei

**3. Intervenții chirurgicale** Deoarece AVANDAMET conține clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 ore înaintea unei intervenții chirurgicale programate cu anestezie generală și, de obicei, nu trebuie reluat mai devreme de 48 ore după aceasta.

**4. Administrarea substanțelor de contrast iodate.** Administrarea intravasculară a substanțelor de contrast iodate în cadrul examinărilor radiologice poate determina insuficiență renală. Astfel, datorită substanței active, metformina, tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt înainte de sau la momentul testului și nu va fi reluat mai devreme de 48 ore, numai după ce funcția renală a fost reevaluată și în cazul în care aceasta rămâne normală .

**5. Retenția hidrică și insuficiența cardiacă** Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate exacerba sau declanșa semne sau simptome de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză. Toți pacienții, îndeosebi cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, dar și cu sulfoniluree, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă mică, trebuie monitorizați cu privire la semnele și simptomele de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea greutatei corporale și insuficiența cardiacă. Tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcției cardiace. Utilizarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină poate determina creșterea riscului de retenție hidrică și insuficiență cardiacă. În luarea deciziei de a începe administrarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree trebuie să se ia în considerare terapii alternative. Se recomandă creșterea monitorizării pacientului dacă AVANDAMET este administrat în asociere în special cu insulină, dar și cu o sulfoniluree.

**6. Cardiopatia ischemică** Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

**7. Monitorizarea funcției hepatice** La toți pacienții, trebuie măsurate enzimele hepatice, înainte de începerea tratamentului cu AVANDAMET și ulterior, periodic, în funcție de considerentele clinice. Tratamentul cu AVANDAMET nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare inițială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu AVANDAMET, ALT este crescut până la > 3 ori limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie controlată din nou cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă la oricare dintre pacienți apar simptome sugestive de disfuncție hepatică, cum sunt greață ce nu poate fi explicată prin alte cauze, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie și/sau urină închisă la culoare, trebuie controlate enzimele hepatice. Decizia privind continuarea tratamentului cu AVANDAMET trebuie luată în funcție de examenul clinic, în așteptarea rezultatelor analizelor de laborator. Dacă apare icter, tratamentul trebuie întrerupt.

**8. Tulburări oculare** Există posibilitatea apariției edemului macular la TZD; dacă pacienții raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

**9. Creșterea greutății corporale** În cadrul studiilor clinice cu rosiglitazonă s-a observat creștere în greutate corelată cu doza, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea greutatea corporală trebuie monitorizată atent, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

**10. Anemia** Tratamentul cu rosiglitazonă este asociat cu scăderea valorii hemoglobinei corelată cu doza. La pacienții cu valori mici ale hemoglobinei înainte de începerea tratamentului, există risc crescut de anemie în timpul administrării AVANDAMET.

**11. Hipoglicemia** Pacienții cărora li se administrează AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta risc de hipoglicemie corelată cu doza. Poate fi necesară creșterea monitorizării pacientului și reducerea dozei medicamentului asociat.

**12. Tulburări osoase** Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

**13. Alte precauții** Ca urmare a ameliorării reactivității la insulină, la pacientele cu anovulație datorită rezistenței la insulină, este posibilă reluarea ovulației. Paciente trebuie avertizate asupra riscului de apariție a sarcinii. Deoarece comprimatele AVANDAMET conțin lactoză nu trebuie utilizate de pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

#### **VI. Reacții adverse**

În continuare, sunt prezentate reacțiile adverse pentru fiecare componentă a AVANDAMET.

Reacții adverse asociate cu metformina: tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (acidoză lactică, deficit de vitamina B12), tulburări ale sistemului nervos (gust metallic), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcției hepatice, hepatită) afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (urticarie eritem prurit)

Reacții adverse asociate cu rosiglitazona : tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice și de nutriție (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creștere în greutate, creșterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (amețeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice ( fracturi frecvente).

**VII. Retratament:** decizia de intrerupere temporara sau definitiva a tratamentului va fi luata in functie de indicatii si contraindicatii de catre specialist diabetolog, la fiecare caz in parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alti medici specialisti cu competenta in diabet.

### **Protocol terapeutic pentru AVAGLIM**

Substanta activa: fiecare comprimat conține conține maleat de rosiglitazonă, echivalent cu rosiglitazonă 4 mg și glimepiridă 4 mg.

#### **I. Criterii de includere in tratamentul specific:**

AVAGLIM este indicat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, care nu pot obține un control glicemic suficient cu ajutorul dozelor optime de sulfoniluree administrată în monoterapie, și pentru care metformina nu este adecvată, datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

#### **II. Doze și mod de administrare**

1. Tratamentul cu AVAGLIM trebuie individualizat pentru fiecare pacient. Înainte de inițierea tratamentului cu AVAGLIM trebuie efectuată o evaluare clinică adecvată pentru a stabili riscul pacientului de apariție a hipoglicemiei. AVAGLIM trebuie administrat o dată pe zi, cu puțin înaintea sau în timpul mesei (de obicei, prima masă principală a zilei). Dacă administrarea unei doze este omisă, următoarea doză nu trebuie mărită.

2. Dacă este necesar, doza de rosiglitazonă poate fi mărită după 8 săptămâni. Doza zilnică maximă recomandată este de 8 mg rosiglitazonă și 4 mg glimepiridă (administrată sub forma unui comprimat de AVAGLIM 8 mg/4 mg, o dată pe zi). 3. Creșterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudență, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacții adverse corelate cu retenția hidrică.

4. În cazul în care apar simptome de hipoglicemie, pacientul trebuie să revină la terapia asociată și să ajusteze doza de glimepiridă în funcție de necesități.

### III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 – 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

4. După atingerea și menținerea ținelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

### IV. Contraindicații

Utilizarea AVAGLIM este contraindicată în cazul pacienților care prezintă:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, glimepiridă, alte sulfoniluree sau sulfonamide, sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (clasele NYHA I-IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST și IMA ST)
- insuficiență hepatică
- insuficiență renală severă, și anume clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min (inclusiv dializă renală)
- diabet zaharat insulino-dependent
- cetoacidoză diabetică sau comă diabetică.

### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Deoarece nu este indicată utilizarea AVAGLIM în asociere cu metformina, nu trebuie folosit în cadrul triplei terapii orale a diabetului zaharat.

**2. Hipoglicemia** Pacienții tratați cu AVAGLIM pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei dependente de doză.

**3. Retenția hidrică și insuficiența cardiacă** Tiazolidindionele pot determina retenție hidrică care poate agrava sau precipita semnele sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenție hidrică dependentă de doză. Toți pacienții, în special cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, cei cu risc de insuficiență cardiacă și cei cu rezervă cardiacă redusă, trebuie monitorizați în privința semnelor și simptomelor de reacții adverse corelate cu retenția hidrică, inclusiv creșterea în greutate și insuficiența cardiacă. Dacă apare o deteriorare a statusului cardiac, administrarea rosiglitazonei trebuie întreruptă.

**4. Asocierea cu insulină** În studiile clinice a fost observată o incidență crescută a insuficienței cardiace atunci când rosiglitazona este utilizată în asociere cu insulina. Insulina trebuie adăugată terapiei cu rosiglitazonă doar în cazuri excepționale și sub monitorizare atentă.

**5. Cardiopatia ischemică** Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienții cu boală cardiacă ischemică și/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la acești pacienți, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

**6. Monitorizarea funcției hepatice** În cazul tuturor pacienților, valoarea enzimelor hepatice trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu AVAGLIM și apoi periodic, conform raționamentului medical. Tratamentul cu AVAGLIM nu trebuie instituit la pacienții care prezintă valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau orice alt semn de afecțiune hepatică. Dacă în cursul tratamentului cu rosiglitazonă, valorile ALAT sunt >3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie reevaluate cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT se mențin la valori >3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă se observă apariția icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

**7. Tulburări oculare** După punerea pe piață, au fost raportate apariții sau agravări ale edemului macular diabetic, cu scăderea acuității vizuale, după folosirea tiazolidindionelor, inclusiv a rosiglitazonei.

**8. Pacienții cu insuficiență renală** Pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 și 80 ml/min) pot avea un risc crescut de apariție a hipoglicemiei. Se recomandă monitorizarea atentă.

**9. Femeile cu cicluri anovulatorii, în perioada de premenopauză** Ca urmare a creșterii sensibilității la insulină, reluarea ciclurilor ovulatorii se poate produce la pacientele ale căror cicluri anovulatorii sunt determinate de rezistența la insulină.

**10. Creșterea în greutate** În cursul studiilor clinice efectuate cu rosiglitazonă s-a evidențiat creșterea în greutate dependentă de doză, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea, greutatea corporală trebuie monitorizată periodic, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenției hidrice, care se poate asocia cu insuficiență cardiacă.

**11. Monitorizarea hematologică** Tratamentul cu rosiglitazonă se asociază cu scăderea dependentă de doză a valorilor hemoglobinei. În cazul pacienților care prezintă valori mici ale hemoglobinei înainte de începerea terapiei, în timpul tratamentului cu Avaglim există un risc crescut de apariție a anemiei. În cursul tratamentului cu AVAGLIM este necesară monitorizarea hematologică periodică (în special a numărului leucocitelor și trombocitelor).

**12. Tulburări osoase** Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienților tratați cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

**13. Intoleranța la lactoză** Deoarece comprimatele AVAGLIM conțin lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție de glucoză–galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**14. Sarcina și alăptarea** Pentru AVAGLIM nu sunt disponibile date clinice sau preclinice privind utilizarea sa la femeile gravide sau în perioada alăptării. De aceea, AVAGLIM nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării.

## **VI. Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos pentru fiecare substanță activă, componentă a Avaglim.

Reacții adverse asociate cu rosiglitazona: tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice și de nutriție (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creștere în greutate, creșterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (amețeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

Reacții adverse asociate cu glimepirida: tulburări hematologice și limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (hipoglicemie), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcției hepatice, hepatită) afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (hipersensibilitate cutanată la lumina)

**VII. Retratament:** decizia de intrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet.

### **Protocol terapeutic pentru COMPETACT**

Substanța activă: fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) și clorhidrat de metformină 850 mg.

#### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Competact este indicat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obține un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

#### **II. Doze și mod de administrare**

1. Doza obișnuită de Competact este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține cu un comprimat de Competact 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Competact trebuie luată în considerare creșterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Competact.

2. Administrarea de Competact în timpul mesei sau imediat după aceea poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformina.

#### **III. Contraindicații**

Competact este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc
- Insuficiență hepatică
- Intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficiență sau disfuncție renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min).
- Afecțiuni acute cu potențial de deteriorare a funcției renale, cum ar fi:
  - Deshidratare
  - Infecție severă
  - Șoc
- Administrare intravasculară de substanțe de contrast cu iod
- Alăptare

#### IV. Criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat . Eficacitatea terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 – 3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficacitatea acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calitatii vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

#### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. **Acidoza lactică:** acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, care poate apărea în urma acumulării de metformină.
2. **Funcția renală:** deoarece metformina este excretată prin rinichi, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate periodic:
  - cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală
  - cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații serice de creatinină la limita superioară a valorilor normale și la persoanele vârstnice
3. **Intervenția chirurgicală:** Deoarece Competact conține clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală la alegerea pacientului, cu anestezie generală, și de regulă nu trebuie reluat mai devreme de 48 de ore după aceea.
4. **Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod:** Administrarea intravasculară a unor substanțe de contrast care conțin iod, în cadrul investigațiilor radiologice, poate determina insuficiență renală. De aceea, datorită substanței active metformina, administrarea de Competact trebuie întreruptă înainte de efectuarea analizei respective, sau la momentul efectuării analizei, și nu trebuie reluată mai devreme de 48 de ore după aceea și numai după ce funcția renală a fost reevaluată și s-a constatat că este normală .
5. **Retenția de lichide și insuficiența cardiacă:** pioglitazona poate determina retenție de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficiența cardiacă. Când sunt tratați pacienți care au cel puțin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică), medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și să crească doza gradat. Deoarece insulina și pioglitazona sunt asociate cu retenția de lichide, administrarea concomitentă de insulină și Competact poate crește riscul de edem. Administrarea de Competact trebuie întreruptă dacă apar orice semne de deteriorare a statusului cardiac.
6. **Monitorizarea funcției hepatice:** se recomandă ca pacienții tratați cu Competact să fie periodic monitorizați din punct de vedere a valorilor enzimelor hepatice. La toți pacienții, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de începerea tratamentului cu Competact. Tratamentul cu Competact nu trebuie început la pacienții cu valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 X limita superioară a valorilor normale) sau care prezintă oricare alte semne de boală hepatică. După începerea tratamentului cu Competact, se recomandă ca valorile enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcție de recomandarea medicului. În cazul în care în timpul tratamentului cu Competact valorile ALAT sunt de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate din nou cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân > 3 X limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul în care se observă apariția icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.
7. **Creșterea în greutate:** În cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, au existat dovezi de creștere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de țesut adipos și în unele cazuri asociată cu retenția de fluide. În unele cazuri creșterea în greutate poate fi un simptom al insuficienței cardiace; prin urmare, greutatea trebuie ținută sub supraveghere atentă.
8. **Hipoglicemia:** Pacienții cărora li se administrează pioglitazonă în dublă asociere cu o sulfoniluree pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză și, o scădere a dozei de sulfoniluree poate fi necesară.

**9. Tulburările oculare:** S-au raportat cazuri de primă apariție sau de agravare a edemului macular diabetic cu scăderea acuității vizuale la tiazolidinedione, inclusiv pioglitazonă.

**10. Ovarele polichistice:** Ca urmare a îmbunătățirii acțiunii insulinei, tratamentul cu pioglitazonă la paciențele cu ovare polichistice poate determina reluarea ovulației.

**11. Altele:** Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată. Competact nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepție. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, Competact nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează.

## **VI. Reacții adverse**

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Competact comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalența Competact, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă și metformină. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: tulburări hematologice și limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție ( creștere în greutate) tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv (artralgie) tulburări renale și ale căilor urinare (hematurie)

**VII. Retratament:** decizia de intrerupere temporara sau definitiva a tratamentului va fi luata in functie de indicatii si contraindicatii de catre specialist diabetolog, la fiecare caz in parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alti medici specialisti cu competenta in diabet.

## **Protocol terapeutic pentru SITAGLIPTINA (inhibitor dipeptidil-peptidazei 4)**

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) sunt recomandate pentru farmacoterapia DZ tip 2, fiind mentionate atat in consensul ADA/EASD din 2008, cat si in recomandarile ADA 2008. Ghidul pentru tratamentul hiperglicemiei postprandiale elaborat de IDF in 2007 include sitagliptina in lista antihiperglicemiantelor indicate pentru controlul glicemiei postprandiale. Avand in vedere absenta efectelor adverse cardiovasculare, se recomanda utilizarea incretinelor in tratamentul antihiperglicemiant al pacientilor cu DZ tip 2 si boala coronariana sau insuficienta cardiaca.

### **I. Criterii de includere in tratamentul specific:**

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) Sunt indicati în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

-la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta și exercițiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat

-la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

-la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.

-la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agoniști PPARγ când dieta și exercițiul fizic plus agoniștii PPARγ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.



## II. Doze și mod de administrare

Doza de sitagliptina este de 100 mg, o dată pe zi. Se menține doza de metformin sau de agonist PPAR $\gamma$ , iar sitagliptinul se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptina, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

## III. Monitorizarea tratamentului:

- de către specialist diabetolog, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranța individuală, indici antropometrici, semne/simptome de reacție alergică, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie a jeun și postprandială în funcție de fiecare caz în parte, HbA1c la inițierea tratamentului și la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament, parametri lipidici), parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

## IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

**1. Generale** Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu trebuie utilizați la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

**2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral** În studiile clinice în care s-au administrat inhibitori dipeptidil-peptidazei 4 în monoterapie și în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvența apariției hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienții la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.

**3. Pacienți cu insuficiență renală** Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [Cl<sub>Cr</sub>]  $\geq$  50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, experiența din studiile clinice cu sitagliptina este limitată. De aceea, nu este recomandată utilizarea sitagliptinei la acest grup de pacienți.

**4. Pacienți cu insuficiență hepatică** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

**5. Copii și adolescenți** Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu sunt recomandați la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea medicamentului.

**6. Sarcina și alăptarea** Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 la femeile gravide și în cursul alăptării.

## VI. Efecte adverse:

- cefalee;
- susceptibilitate crescută pentru infecții la nivelul cailor aeriene superioare.

**VII. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Medici prescriptori :** specialiști în Diabet, Nutriție și Boli Metabolice.

## **Protocol terapeutic pentru Exenatida**

### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asociere cu metformină și/sau cu derivați de sulfoniluree, la pacienții care nu au realizat control glicemic adecvat.

1. În terapia dubla în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranță la metformina sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

2. În terapia tripla

- la pacienți cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

3. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de exenatida.

### **II. Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu EXENATIDA trebuie inițiat cu 5 µg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (BID) timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 µg BID pentru a îmbunătăți și mai mult controlul glicemic.

Dozele mai mari de 10 µg BID nu sunt recomandate.

EXENATIDA se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineață și de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXENATIDA nu trebuie administrat după mese. Dacă o injecție a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecție subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a brațului.

### **III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1- 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în tintele propuse). La rezultate similare (în termenii tintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

### **IV. Contraindicații**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

2. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

## V. Precautii

1. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 50 - 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei: 30 - 50 ml/min), creșterea dozei de la 5 µg la 10 µg trebuie aplicată conservator. EXENATIDA nu este recomandat la pacienții cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min)
2. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA
3. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.
4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXENATIDA la femeile gravide
5. Hipoglicemia Atunci când se adaugă exenatida la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparație cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exenatida se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie
6. Doza de EXENATIDA nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcție de glicemia auto-monitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.
7. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienței celulelor beta.
8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXENATIDA nu este recomandată.

## VI. Reactii adverse

Tulburari gastro-intestinale. Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost greața. Odată cu continuarea tratamentului, frecvența și severitatea tulburarilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienților.

Reacțiile la locul injectării. De regulă, aceste reacții au fost de ușoare și nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDEI

**VII. Retratament:** decizia de intrerupere temporara sau definitiva a tratamentului va fi luata in functie de indicatii si contraindicatii de catre specialist diabetolog, la fiecare caz in parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alti medici specialisti cu competenta in diabet.

## Tratamentul complicațiilor cronice

Complicațiile cronice microvasculare sunt specifice diabetului zaharat și apar ca urmare a expunerii îndelungate la hiperglicemie dar și a unor factori genetici recunoscuți. Aceste complicații includ retinopatia, nefropatia și neuropatia diabetică. Complicațiile microvasculare pot apărea atât la pacienții cu DZ 1 cât și la cei cu DZ 2, deși aceștia au în principal, afectare macrovasculară, cauza principală de deces fiind infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral. Durata de evoluție a diabetului zaharat și nivelul controlului glicemic sunt elementele determinante în apariția și progresia complicațiilor cronice.

## **Protocol terapeutic pentru MILGAMMA N**

Substanța activă: o capsulă moale conține benfotiamină 40 mg, clorhidrat de piridoxină 90 mg, cianocobalamină 250 µg.

### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Afecțiuni de diferite etiologii ale sistemului nervos periferic, de exemplu afecțiuni inflamatorii și dureroase ale nervilor periferici, polineuropatie diabetică și alcoolică, paralizie de nerv facial, nevralgie de trigemen, sindroame radiculare, sindrom cervico-brahial, erizipel și altele. Se recomandă și în cazurile de convalescență prelungită și în geriatrie.

### **II. Doze și mod de administrare**

Doza recomandată este de o capsulă moale de 3-4 ori. În cazuri mai puțin severe și în cazul unei ameliorări semnificative se recomandă reducerea dozei la 1-2 capsule moi zilnic. Capsulele moi se administrează întrege, după mese, cu puțin lichid.

### **III. Contraindicații**

Hipersensibilitate la oricare dintre componentii produsului.  
Tumori maligne.

### **IV. Atenționări și precauții speciale**

Utilizarea la pacienții cu psoriazis trebuie să fie bine întemeiată deoarece vitamina B<sub>12</sub> poate agrava manifestările cutanate.

Interacțiuni cu alte produse medicamentoase. Dozele terapeutice de vitamină B<sub>6</sub> pot reduce eficacitatea L-Dopa. Alte interacțiuni au fost observate cu izoniazida, D-penicilamina și cicloserina.

Sarcina și alăptarea. Administrarea unor doze zilnice de până la 25 mg vitamină B<sub>6</sub> în timpul sarcinii și alăptării nu determină reacții adverse. Datorită faptului că o capsulă moale Milgamma N conține de 90 mg se recomandă evitarea utilizării acestuia în sarcină și în timpul alăptării.

### **V. Reacții adverse**

În cazuri izolate, pot să apară reacții de hipersensibilitate (erupții cutanate, urticarie, șoc). Datorită conținutului mare de glicerol pot să apară cefalee, iritație gastrică și diaree.

## **Protocol terapeutic pentru THIOGAMMA® 600 oral**

Substanța activă: un comprimat filmat conține acid alfa – lipoic 600 mg.

### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Thiogamma 600 oral este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

### **II. Doze și mod de administrare**

La adulți, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa – lipoic (un comprimat filmat Thiogamma 600 oral) pe zi.

Modul și durata de administrare

Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid.

(Deoarece acidul alfa – lipoic interacționează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului à-jeun, pentru a îmbunătăți absorbția).

Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparțină medicului care tratează pacientul.

### **III. Contraindicații**

Thiogamma 600 oral este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienții produsului.

### **IV. Atenționări și precauții speciale**

La copii și adolescenți nu se recomandă tratamentul cu Thiogamma 600 oral, deoarece nu există experiență clinică pentru aceste grupe de vârstă. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranța administrării Thiogamma 600 oral în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariția sarcinii, să nu continue să utilizeze Thiogamma 600 oral decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaște dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, Thiogamma 600 oral nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.

Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a Thiogamma 600 oral poate diminua efectului cisplatinei. Efectul insulinei și antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potențat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariția hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu Thiogamma 600 oral este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic și metabolizii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

### **V. Reacții adverse**

Până în prezent nu s-au raportat reacții adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conțin acid alfa – lipoic. Totuși, reacțiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relația administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncție sau sistemic, pot să apară reacții alergice cu urticarie și erupții cutanate locale sau chiar șoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură și trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creșterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

## **Protocol terapeutic Pregabalin (Lyrica)**

### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Lyrica este indicată pentru tratamentul durerii neuropate periferice și centrale la adulți.

### **II. Doze și mod de administrare**

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se inițiază cu 150 mg pe zi. În funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile și, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

### **III. Atenționări și precauții speciale**

1. Administrarea la pacienți cu insuficiență renală: Reducerea dozei la pacienții cu afectarea funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienții hemodializați, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcției renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de ședință de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcției renale

Clearance-ul creatininei (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Doza totală de pregabalin*		Regimul de dozare
	Doza de inițiere (mg/zi)	Doza maximă (mg/zi)	
≥ 60	150	600	BID sau TID
≥30 - <60	75	300	BID sau TID
≥15 - <30	25 – 50	150	O dată pe zi sau BID
< 15	25	75	O dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			
	25	100	Doza unică*

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize \* Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcție de regimul de administrare, exprimat în mg/doză

\* Doza suplimentară este unică

2. Administrare la pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică

3. Administrare la copii și adolescenți: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani și adolescenților (cu vârste cuprinse între 12-17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranța și eficacitatea sunt insuficiente

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienții vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalin din cauza scăderii funcției renale

#### IV. Reactii adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeală și somnolență. Reacțiile adverse au fost, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată.

#### V. Criterii de limitare a tratamentului :

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente

antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, și care să susțină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienți diabetici care au câștigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicației hipoglicemiante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului de către femeile gravide.

### Protocol terapeutic Sulodexid (Vessel Due F)

Sulodexidul prezintă o acțiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât și venos. Această acțiune este datorată inhibării dependente de doză a unor factori ai coagularii, în principal factorul X activat. Interferența cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. De asemenea, acțiunea antitrombotică este susținută de inhibarea aderării plachetare și de activarea sistemului fibrinolitic tisular și circulator. Sulodexide normalizează parametrii alterați ai vâscozității sanguine, această acțiune se manifestă în special prin scăderea concentrațiilor plasmatice ale fibrinogenului.

#### I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Sulodexide este indicat în:

- prevenția și stoparea complicațiilor diabetului:  
nefropatia diabetică, retinopatia diabetică și piciorul diabetic. Prin administrarea de sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic și se poate opri evoluția retinopatiei și nefropatiei diabetice,
- TVP (tromboza venoasă profundă) și în prevenția recurenței trombozei,
- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecțiunile vasculare și progresia bolii vasculare, recurența unor episoade ischemice fatale și nefatale,
- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP, eng. PAOD), și în alte patologii care pot fi considerate ca o consecință a unui proces aterosclerotic,
- tratamentul simptomatic al claudicației intermitente sau în tratamentul durerii de repaus, cât și în tratamentul unei leziuni ischemice,
- tratamentul insuficienței cronice venoase și ulcerelor ale picioarelor. Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice și simptomele și, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variația eficacității sulodexide în relație cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea sulodexide nu depinde de vârstă, sexul pacientului și nici de severitatea bolii, administrarea sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienți.

#### II. Doze și mod de administrare

Capsule moi: doza recomandată este de 250 ULS (o capsulă moale Vessel Due F) de 2 ori pe zi. Capsulele moi se administrează oral, la distanță de mese.

Soluție injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluție injectabilă Vessel Due F) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluția injectabilă Vessel Due F și, după 15 - 20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Vessel Due F timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puțin de două ori pe an.

Posologia și frecvența administrării dozelor pot fi modificate la indicațiile medicului.

Datorită toleranței deosebite și a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, față de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecțiuni cronice și de prevenire a complicațiilor diabetului.

### **III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Sulodexide-ul prezintă acțiune antitrombotică marcantă, atât la nivel arterial, cât și venos. Această acțiune este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. Astfel ca, în ciuda proprietăților antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral și are un risc hemoragic redus comparativ cu alți glicozaminoglicani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina și heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecință a unei interacțiuni mai reduse cu antitrombina III și a inhibiției simultane a cofactorului II al heparinei, obținându-se o inhibiție semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagularii nu este necesară la dozele sugerate și terapia combinată cu medicamente potențial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDs etc.) este mult mai sigură.

### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienții produsului.

Diateză și boli hemoragice.

### **V. Reacții adverse**

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacțiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastro-intestinale cum sunt greață, vărsături și epigastralgie.

Soluție injectabilă: durere, senzație de arsură și hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.

### **VI. Prescriptori**

Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză), prescriptorii sunt: diabetologi (piciorul diabetic, nefropatia diabetică, retinopatia diabetică, arteriopatia diabetică) internisti (prevenția recurenței trombozei venoase profunde, insuficiența venoasă cronică, ulcere de gambă) nefrologi (nefropatia diabetică) cardiologi (boala ocluzivă arterială periferică, TVP) dermatologi (ulcerul de gambă, piciorul diabetic) chirurgie vasculară -angiologi, flebologi (ulceratii gambiere) ortopezi- arteriopatie diabetică oftalmologi (tromboza vaselor retiniene- retinopatie diabetică) hematologi (monitorizarea reologiei sângelui și hemodinamica, factorilor de risc pentru afecțiunile vasculare și progresia bolii vasculare).



## PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR

Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicație frecventă atât la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore (orice intervenție chirurgicală cu durată de peste 30 minute) cât și la cei cu afecțiuni medicale cu un grad redus de imobilizare.

### **I. Pacienții eligibili pentru profilaxia și tratamentul TEV sunt:**

#### **1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră**

Chirurgia ortopedică majoră (artroplastiile de șold și de genunchi, chirurgia fracturilor șoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervențiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizările ghipsate ale membrelor inferioare etc) este grevată de un risc important de complicații tromboembolice.

Profilaxia complicațiilor tromboembolice este obligatorie:

- a. după artroplastia de șold;
- b. după artroplastia de genunchi;
- c. după fracturi de șold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;
- d. după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenței altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc) stabiliți de medicul specialist;
- e. în leziunile traumatice izolate ale membrelor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alți factori de risc (evaluare individuală);
- f. în chirurgia artroscopică, la pacienți cu factori de risc suplimentari sau după intervenții prelungite sau complicate;
- g. în chirurgia tumorală.

**2. Pacienții oncologici** supuși intervențiilor chirurgicale, cu risc foarte mare după chirurgie abdominală /pelvină majoră, în perioada de după externare (volum tumoral rezidual mare, istoric de tromboembolism în antecedente, obezitate), precum și pacienții neoplazici care au recurență de tromboembolie venoasă.

**3. Pacienții cu boli neurologice** care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită reprezintă (accidentul vascular ischemic acut este principala afecțiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute

**4. Alte situații:** gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent-patologie ginecologică, contraindicații la anticoagulante orale, tratament TEV ambulator etc.

**II. Tratament (doze, perioada de tratament) :**

Tip HGMM	Indicatii autorizate in trombo-profilaxie	Doze recomandate	Durata
<b>Dalteparinum</b>	Profilaxia bolii trombo-embolice venoase în chirurgia generala	2500 UI/zi - risc moderat; 5000 UI/zi - risc mare	Durata medie e de 5 - 7 zile; până când pacientul se poate mobiliza
	Profilaxia bolii trombo-embolice venoase în chirurgia ortopedica.	5000 UI/zi	Durata medie e de 5 - 7 zile;
	Profilaxia trombozelor la pacienții constrânși la limitarea mobilizării datorită unor afecțiuni medicale acute.	5000 UI/zi	Durata medie este de 12 până la 14 zile în cazul pacienților cu mobilitate restricționată
<b>Enoxaparinum</b>	Profilaxia bolii trombo-embolice venoase în chirurgia generala	20 mg/zi - risc moderat; 40 mg/zi - risc mare	Durata medie e de 7 -10 zile;
	Profilaxia bolii trombo-embolice venoase în chirurgia ortopedica.	40 mg/zi	Durata medie e de 7 -10 zile;
	Profilaxia trombo-embolismului venos la pacienti imobilizati la pat datorita unor afecțiuni medicale acute, inclusiv insuficienta cardiaca, insuficienta respiratorie, infectiile severe și bolile reumatismale.	40 mg/zi	Minimum 6 zile si va fi continuat pana la mobilizarea completa a pacientului
<b>Nadroparinum</b>	Profilaxia bolii trombo-embolice venoase în chirurgia generala	0,3 ml/zi	Durata medie e de 7 - 10 zile;
	Profilaxia bolii trombo-embolice venoase în chirurgia ortopedica.	0,3 ml si/sau 0,4 ml si/sau 0,6 ml/zi in functie de greutatea pacientului si de momentul operator	Durata medie e de 7 - 10 zile;
<b>Reviparinum</b>	Profilaxia bolii trombo-embolice venoase în chirurgia generala	0,25 ml/zi - risc moderat;	Durata medie e de 7 -14 zile;
	Profilaxia bolii trombo-embolice venoase în chirurgia ortopedica.	0,6 ml/zi 3	Durata medie e de 7 -14 zile;
<b>Tinzaparinum</b>	Profilaxia bolii trombo-	3500 UI/zi	Durata medie 7 -10 zile

**Durata tromboprofilaxiei prelungite** este următoarea:

#### **1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră**

Pentru pacienții la care s-a efectuat o artroplastie de șold, de genunchi sau o intervenție pentru o fractură de șold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la **28-35 zile**. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat și ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operație. De asemenea, în toate cazurile cu indicație de profilaxie a complicațiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.

#### **2. Pacienții oncologici:**

- a. La pacienții cu risc foarte înalt, tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi **până la 40 de zile** după operație;
- b. În tratamentul pacienților cu TEV confirmat pentru a preveni recurența, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru **minim 6 luni**.

#### **3. Pacienții cu boli neurologice imobilizați**

- a. La pacienții cu factori de risc pentru TEV și mobilitate restricționată se recomandă doze profilactice de HGMM atâta timp cât riscul persistă;
- b. În timpul fazei de recuperare după traumatismele medulare **acute** se recomandă profilaxie prelungită cu HGMM ( 2-4 săptămâni minim).

#### **4. Alte situații:**

- a. gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent- patologie ginecologică – **vezi Boala tromboembolica în sarcina și lehoz ( www.ghiduriclinice.ro)**
- b. Pentru **pacienții cu tromboză venoasă profundă** ghidurile recomandă tratament cu HGMM în ambulator (5 zile), urmat de tratament anticoagulant oral.

### **III. Monitorizarea tratamentului**

Heparinele cu greutate moleculară mică nu au nevoie de monitorizarea factorilor de coagulare în cursul tratamentului. În caz de complicație hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul și va trimite **de urgență** pacientul la medicul specialist.

#### **IV. Criterii de excludere din tratament:**

- a. stări hemoragice;
- b. insuficiență renală severă, definită printr-un clearance al creatininei <20 ml/min.

#### **V Reluarea tratamentului**

Dacă în cursul tratamentului sau după oprirea lui apar semne clinice de tromboflebită profundă sau de embolie pulmonară tratamentul va fi reluat de urgență, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).

#### **VI. Prescriptori**

Medicamentele vor fi prescrise initial de catre medicul specialist, urmand ca acolo unde este cazul prescrierea sa fie continuata de catre medicul de familie.

**Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc):** Pacienți cu varsta > 18 ani, cu una din următoarele condiții patologice:

- Pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;
- Pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q);
- Pacienți care fac o recidivă de AVC ischemic sau AIT, fiind deja sub tratament cu aspirina;
- Pacienți cu AVC ischemic/AIT în antecedente care au avut și un sindrom coronarian acut în ultimul an;
- Pacienți cu AVC ischemic/AIT care concomitent au cel puțin și boala coronariană documentată clinic și/sau boala arterială periferică documentată clinic – situație în care tratamentul cu Clopidogrel este indicat de prima intenție indiferent dacă pacientul era sau nu cu tratament cu aspirina;
- Pacienți cu stenoza carotidiană semnificativă cu embolii multiple (obiectivate clinic și/sau prin examen Doppler) preinterventional sau dacă o procedură interventională nu este posibil de efectuat;
- Pacienții cu alergie/intoleranță la aspirina.

**Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament) -** Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg zilnic, în priză unică, cu sau fără alimente.

La pacienții cu sindrom coronarian acut:

- Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q), tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat cu o doză de încărcare unică, de 300 mg și apoi continuat cu o doză de 75 mg o dată pe zi (în asocieră cu acid acetilsalicilic (AAS) 75 – 325 mg pe zi);
- Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST: clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg pe zi, pentru început sub formă de doză de încărcare, în asocieră cu AAS și cu sau fără trombolitice. La pacienții cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat fără doză de încărcare.

**Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate) -** Tratamentul cu clopidogrel nu necesită monitorizare.

**Criterii de excludere din tratament**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.
- Insuficiență hepatică severă.

- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.
- Alăptare

**Prescriptori** - Medicamentele vor fi prescrise initial de catre medicul specialist (cardiologie, medicina interna), ulterior prescrierea va fi continuata de catre medicul de familie, in doza si pe durata indicate de catre medicul specialist.

**Indicații**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG<30mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (ferritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

**Tratament****Ținta tratamentului**

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20-50% și a ferritinei serice între 200-500ng/mL.

**Doze, cale de administrare**

1. Doza inițială este de 150UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7g/dL și de 100UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.
2. Ajustarea dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:
  - a. dacă Hb crește cu mai mult de 1g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
  - b. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;
  - c. dacă Hb crește cu 0,5-1g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.
3. După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30-50% din doza de inițiere). Administrarea se face de preferință pe cale subcutanată, de 1-3 ori pe săptămână.
4. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11-12g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:
  - a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum este mai mare de 13.5g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
  - b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub  $10 \times 10^9/L$ ) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.
2. Indicele de saturare transferinei și ferritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

**Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacie cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.



## PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC IN PREVENTIA SECUNDARA DUPA AVC ISCHEMICE

- In **prevenția primară** singurul antitrombotic recomandat, numai la femei în vârstă de peste 45 de ani care nu au risc crescut de hemoragie cerebrală și au o toleranță bună gastrointestinală, este **acid acetil salicilic** cu doze cuprinse între 100 – 300 mg/zi. Ea este contraindicată la bărbați peste 45 de ani datorită riscului de AVC hemoragice.
- Se recomandă de asemenea **acid acetil salicilic** în doze antigregante la pacienții cu fibrilație atrială în vârstă de peste 65 de ani, dacă nu au indicație de anticoagulant oral sau anticoagularea orală este contraindicată
- In **prevenția secundară** se recomandă ca toți pacienții care au avut un AIT sau AVC ischemic constituit să primească tratament antitrombotic (clasa I nivel A)
- Tratamentul antitrombotic este antiagregant sau anticoagulant în funcție de afecțiunea de bază
  - a) tratamentul anticoagulant oral (cu INR 2.0-3.0) este recomandat pentru AVC cardioembolic asociat cu fibrilație atrială sau nu
  - b) tratamentul anticoagulant oral după un AVC ischemic noncardioembolic este recomandat în următoarele situații specifice:
    - ateroame de crosă aortică, anevrisme fusiforme de arteră bazilară, disecții de artere cervicale, prezența foramenului oval patent asociat fie cu tromboza de vene profunde fie cu anevrisme de sept atrial (indicație clasa IV și bună practica clinică)
    - în situațiile de mai sus dacă anticoagularea orală este contraindicată se recomandă asocierea de acid acetil salicilic în doză mică cu dipiridamol cu eliberare prelungită (AGGRENOLX) (indicație clasa IV și bună practica clinică)
  - c) în toate situațiile în care nu este indicată anticoagularea orală, este indicată terapia antiagregantă plachetară (evidență nivel I clasa A):
    - **acid acetil salicilic** 75 -325 mg/zi sau
    - atunci când este disponibilă, poate fi prescrisă ca medicație de primă alegere pentru reducerea riscului de recurență a accidentului vascular

cerebral combinatia (**acid acetil salicilic 50 mg + dipiridamol ER 200** )  
x 2/zi (evidente nivel I clasa A) sau

- **clopidogrel 75 mg/zi**
  - la pacientii cu scor de risc vascular crescut ( cu dovezi de afectare vasculara in teritoriul cerebral și cel puțin un alt teritoriu vascular noncerebral) indicatia de prima intentie este de clopidogrel 75 mg/zi
    - in cazul unei recurente vasculare (cerebrale sau nu) sub tratament cu acid acetil salicilic se recomanda clopidogrel 75 mg/zi
  - la pacientii care au angina instabila sau IMA non Q in ultimul an asociat cu AVC ischemic se recomandă asociere acid acetil salicilic + clopidogrel 75 mg/zi timp de 9 luni după care continuă pe termen indelungat clopidogrel 75 mg/zi in terapie unica (clasa I nivel A)
  - la pacientii cu angioplastie cu stenting recent pe arterele cervicocerebrale se recomandă asociere acid acetil salicilic + clopidogrel 75 mg/zi timp de 9 luni după care continuă pe termen indelungat clopidogrel 75 mg/zi in terapie unica (clasa I nivel A)
  - pacientii cu stenoze semnificative hemodinamic de artere cervicocerebrale trebuie sa primeasca asociere acid acetil salicilic + clopidogrel 75 mg/zi și imediat inainte de angioplastie cu stentare

\* Desi nici unul dintre ghidurile mentionate nu are o indicatie specifică, la pacientii cu AVC ischemice care din diferite motive nu pot primi nici unul din regimurile terapeutice antitrombotice mentionate mai sus, se poate utiliza SULODEXIDUM in doza de 250 ULS de 2 ori pe zi in administrare orala

\*\* Se recomandă ca la toți toti pacientii cu sechele motorii severe dupa un AVC ischemic, cu risc crescut de tromboza venoasa profunda sau TEP să se administreze o heparină cu greutate moleculara mică (evidente nivel I clasa A)

**Indicații**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG<30mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoeză (ferritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

**Tratament****Ținta tratamentului**

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20-50% și a ferritinei serice între 200-500ng/mL.

**Doze, cale de administrare**

1. Doza inițială este de 150UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7g/dL și de 100UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.
2. Ajustarea dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:
  - a. dacă Hb crește cu mai mult de 1g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
  - b. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;
  - c. dacă Hb crește cu 0,5-1g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.
3. După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30-50% din doza de inițiere). Administrarea se face de preferință pe cale subcutanată, de 1-3 ori pe săptămână.
4. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11-12g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:
  - a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum este mai mare de 13.5g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
  - b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub  $10 \times 10^9/L$ ) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.
2. Indicele de saturare transferinei și ferritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

**Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacie cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

**Indicații**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG<30mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoeză (ferritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

**Tratament****Ținta tratamentului**

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20-50% și a ferritinei serice între 200-500ng/mL.

**Doze, cale de administrare**

1. Doza inițială este de 0,45 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb >7g/dL și 0,6 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb <7g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, odată pe săptămână.
2. Ajustarea dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:
  - a. dacă Hb crește cu mai mult de 1g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
  - b. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;
  - c. dacă Hb crește cu 0,5-1g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.
3. După atingerea Hb țintă, doza de darbepoetinum alfa trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30-50% din doza de inițiere). Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, odată la două săptămâni.
4. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11-12g/dL. Tratamentul cu darbepoetinum alfa este întrerupt dacă:
  - a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum este mai mare de 13.5g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
  - b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub  $10 \times 10^9/L$ ) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

**Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.
2. Indicele de saturare transferinei și ferritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu darbepoetinum alfa.

**Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacie cu circuit deschis pentru darbepoetinum alfa, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

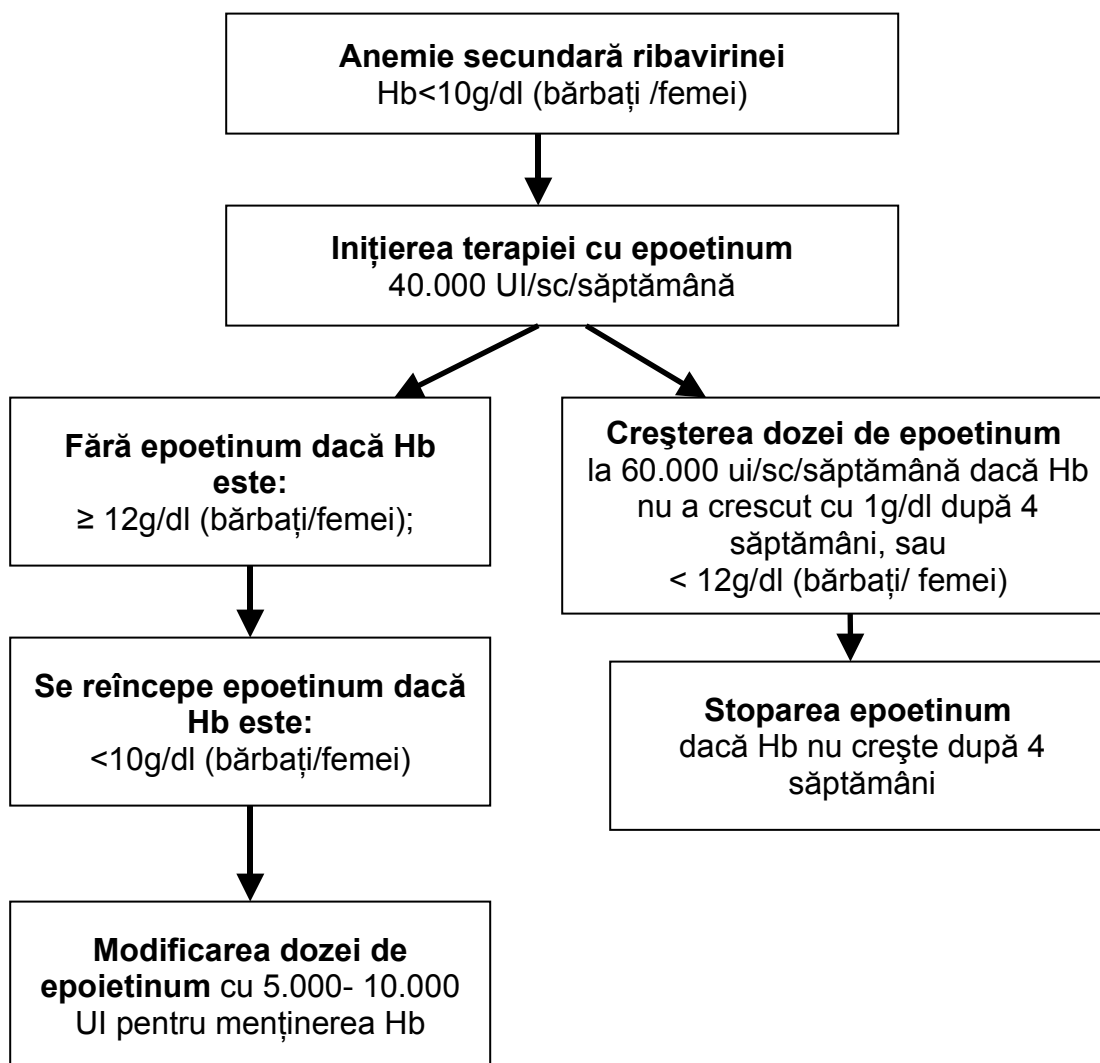
**I. DCI Epoetinum ALFA și Epoetinum BETA**

**Indicații**

- Utilizarea de Epoetinum ALFA și BETA pentru susținerea terapiei antivirale optime.
- se administrează dacă Hb scade  $\leq 10\text{g/dl}$  (sau scădere cu mai mult de 2 g în decursul unei săptămâni – de la o administrare la alta) pentru a preveni scăderea Hb sub  $10\text{g/dl}$  și în consecință modificarea dozelor de ribavirină.

**Tratament**

**Doze**



## II. DCI – Filgrastim

---

### Indicatii

- utilizarea filgrastim pentru susținerea terapiei antivirale la doze optime.

### Tratament

#### Doze

- se începe administrarea de filgrastim  $5\mu\text{g/kgc/zi}$  timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la  $1.000\text{ mm}^3$ .
  - Gr:  $750-1.000\text{ mm}^3$  :
    - filgrastim  $5\mu\text{g/kgc/zi}$  timp de 3 zile;
    - doză întreagă de interferon.
  - Gr:  $500-750\text{ mm}^3$ 
    - filgrastim  $5\mu\text{g/kgc/zi}$  timp de 3 zile;
    - reducerea dozei de interferon conform protocolului.
  - $<500/\text{mm}^3$ 
    - filgrastim  $5\mu\text{g/kgc/zi}$  timp de 3 zile;
    - întreruperea interferonului conform protocolului.

### Monitorizare

Monitorizarea se realizeaza prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.

## DCI: SULODEXIDUM

Sulodexidul prezintă o acțiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât și venos. Această acțiune este datorată inhibării dependente de doză a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. De asemenea, acțiunea antitrombotică este susținută de inhibarea aderării plachetare și de activarea sistemului fibrinolitic tisular și circulator. Sulodexide normalizează parametrii alterați ai vâscozității sanguine, această acțiune se manifestă în special prin scăderea concentrațiilor plasmatice ale fibrinogenului.

### I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Sulodexide este indicat în:

- prevenția și stoparea complicațiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică și piciorul diabetic. Prin administrarea de sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic și se poate opri evoluția retinopatiei și nefropatiei diabetice,
- TVP (tromboza venoasă profundă) și în prevenția recurenței trombozei,
- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecțiunile vasculare și progresia bolii vasculare, recurența unor episoade ischemice fatale și nefatale,
- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP, eng. PAOD), și în alte patologii care pot fi considerate ca o consecință a unui proces aterosclerotic,
- tratamentul simptomatic al claudicației intermitente sau în tratamentul durerii de repaus, cât și în tratamentul unei leziuni ischemice,
- tratamentul insuficienței cronice venoase și ulcerelor ale picioarelor. Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice și simptomele și, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variația eficacității sulodexide în relație cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea sulodexide nu depinde de vârstă, sexul pacientului și nici de severitatea bolii, administrarea sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienți.

### II. Doze și mod de administrare

Capsule moi: doza recomandată este de 250 ULS (o capsulă moale Vessel Due F) de 2 ori pe zi. Capsulele moi se administrează oral, la distanță de mese.

Soluție injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluție injectabilă Vessel Due F) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluția injectabilă Vessel Due F și, după 15 - 20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Vessel Due F timp de 30 - 40 zile. Ciclu terapeutic complet se va repeta cel puțin de două ori pe an.

Posologia și frecvența administrării dozelor pot fi modificate la indicațiile medicului.

Datorită toleranței deosebite și a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, față de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecțiuni cronice și de prevenție a complicațiilor diabetului.

### III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Sulodexide-ul prezintă acțiune antitrombotică marcantă, atât la nivel arterial, cât și venos. Această acțiune este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. Astfel că, în ciuda proprietăților antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral și are un

risc hemoragic redus comparativ cu alti glicozaminoglicani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina si heparina cu greutate moleculara mica) cand se administreaza pe cale parenterala, probabil ca o consecinta a unei interactiuni mai reduse cu antitrombina III si a inhibitei simultane a cofactorului II al heparinei, obtinandu-se o inhibitie semnificativa a trombinei cu o anti-coagulare sistemica minima.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesara la dozele sugerate si terapia combinata cu medicamente potential hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este mult mai sigura.

#### **IV. Contraindicatii**

Hipersensibilitate la sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienții produsului.

Diateză și boli hemoragice.

#### **V. Reactii adverse**

Conform sumarului caracteristicilor produsului reactiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastro-intestinale cum sunt greață, vărsături și epigastralgie.

Soluție injectabilă: durere, senzație de arsură și hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.

#### **VI. Prescriptori**

Deoarece se adreseaza unei patologii vaste (patologie vasculara cu risc de tromboza), prescriptorii sunt: diabetologi (piciorul diabetic, nefropatia diabetica, retinopatia diabetica, arteriopatia diabetica) internisti (preventia recurente trombozei venoase profunde, insuficienta venoasa cronica, ulcere de gamba) nefrologi (nefropatia diabetica) cardiologi (boala ocluziva arteriala periferica, TVP) dermatologi (ulcerul de gamba, piciorul diabetic) chirurgie vasculara - angiologi, flebologi (ulceratii gambiere) ortopezi- arteriopatie diabetica oftalmologi (tromboza vaselor retiniene- retinopatie diabetica) hematologi (monitorizarea reologiei sangelui si hemodinamica, factorilor de risc pentru afectiunile vasculare si progresia bolii vasculare).



## I. Definiția afecțiunii:

Hemofilia congenitală este o afecțiune hematologică, caracterizată prin absența unuia dintre factorii coagulării: FVIII (hemofilia A) sau FIX (hemofilia B). Afectează aproape în exclusivitate numai sexul masculin și este întâlnită în toate clasele socio-economice, demografice sau etnice. În aproape o treime din cazurile de hemofilie nu există un istoric familial al bolii și se presupune că este datorată unei mutații genetice spontane.

Incidența hemofiliei congenitale este de 1:5,000 băieți nou-născuți și se estimează că în lume sunt aproximativ 350,000 persoane cu hemofilie severă sau moderată, de tip A sau B.

**Apariția anticorpilor** este una dintre **cele mai serioase complicații** ale terapiei de substituție la pacienții cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii sunt anticorpi anti FVIII sau FIX, care reduc dramatic efectul hemostatic al concentratelor de FVIII sau FIX, astfel încât tratamentul devine inefficient.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienții cu forme severe de boală și duc la creșterea mortalității și morbidității.

## II. Stadializarea afecțiunii:

Incidența inhibitorilor este de aproximativ 15-30% la pacienții cu hemofilie A., iar în hemofilia B incidența inhibitorilor este mai scăzută (aproximativ 5%). Într-un studiu danez, mortalitatea pacienților cu hemofilie și inhibitori a fost de 5,3 ori mai mare decât cea a pacienților fără inhibitori.

**Fără acces la tratament, hemofilia este o afecțiune letală.**

## III. Criterii de includere: (vârsta, sex, parametrii clinico-biologici, etc)

NovoSeven® este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerării legate de proceduri invazive sau intervenții chirurgicale la următoarele grupuri de pacienți:

- pacienți cu hemofilie ereditară și valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX într-un titru > 5 UB
- pacienți cu hemofilie ereditară la care se așteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX
- pacienți cu hemofilie dobândită

indiferent de vârstă sau sex (în cazul hemofiliei dobândite).

## IV. Tratament: (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

### a. Hemofilia A sau B cu inhibitori sau cu răspuns anamnestic crescut

Episoade de sângerări ușoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu)

Inițierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficace în tratarea sângerărilor articulare ușoare sau moderate, musculare și cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

- **două până la trei injecții a câte 90 µg/kg** administrate la intervale de trei ore; dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 µg/kg;

- **o singură injecție cu 270 µg/kg.**

Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depășească 24 de ore.

Episoade de sângerări severe

Doza inițială recomandată este de 90 µg/kg și poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienților tratați în mod uzual. Dozele următoare variază în funcție de tipul și severitatea hemoragiei. Un episod hemoragic major poate fi tratat timp de 2-3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic.

#### Proceduri invazive/intervenții chirurgicale

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 µg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2-3 ore în primele 24-48 ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de 2-3 săptămâni până la obținerea vindecării.

#### Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulții, de aceea pot fi necesare doze mai mari de FVIIa r pentru a se obține concentrații plasmatice similare celor de la adulți.

### **b. Hemofilia dobândită**

#### Doze și intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza inițială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 µg/kg. Intervalul inițial dintre doze trebuie să fie de 2-3 ore. Odată obținută hemostaza, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

### **V. Monitorizarea tratamentului: (parametrii clinico-paraclinici, periodicitate)**

Nu este necesară monitorizarea tratamentului cu NovoSeven. Severitatea sângerării și răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven trebuie să orienteze dozele necesare. S-a dovedit că după administrarea de rFVIIa timpul de protrombină (TP) și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelație între TP, aPTT și eficacitatea clinică a rFVIIa.

### **VI. Criterii de excludere din tratament:**

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare, cum sunt intoleranța la fructoză, sindromul de malabsorbție a glucozei sau insuficiența zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament. Hipersensibilitatea cunoscută la substanța activă, la excipienți, sau la proteine de șoarece, hamster sau bovine poate fi o contraindicație la utilizarea NovoSeven.

#### **- reacții adverse:**

Din experiența acumulată după punerea pe piață a medicamentului, reacțiile adverse **sunt rare** (<1/1000 doze standard). După analiza pe clase de organe, aparate și sisteme, frecvența raportărilor reacțiilor adverse după punerea pe piață a medicamentului, incluzând reacțiile grave și mai puțin grave au inclus: reacții alergice, evenimente trombotice arteriale, evenimente trombotice venoase, (la pacienții predispuși la asemenea afecțiuni), etc.

#### **- co-morbidități**

În stări patologice în care factorul tisular poate fi exprimat mai mult decât se consideră a fi normal, tratamentul cu NovoSeven ar putea asocia un risc potențial de dezvoltare a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situații pot include pacienți cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID.

#### **- non-responderi**

NovoSeven este tratamentul de elecție pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacității sale crescute, debutului rapid de acțiune și siguranței virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 μg/kg și de 90.5% pentru doza unică de 270 μg/kg. Inițierea precoce a tratamentului crește eficacitatea NovoSeven.

- **non-compliant – nu este cazul**

Doza unică de NovoSeven® de 270mcg/kg **crește complianța la tratament**, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului venos. Reducerea numărului de injecții duce și la îmbunătățirea calității vieții pacienților.

**VII. Reluare tratament:** (condiții) – doar pentru afecțiunile în care exista prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

- nu este cazul

**VIII. Prescriptori:**

- medici hematologi
- medici specialiști cu competență în hematologie
- medici de terapie intensivă

**COMISIA DE HEMATOLOGIE SI TRANSFUZII A MINISTERULUI SANATATII PUBLICE**

## **DEFINITIE SI EPIDEMIOLOGIE**

**Insuficienta Venoasa Cronica** este caracterizata de simptome si semne instalate ca rezultat al alterarilor structurale si functionale ale venelor.

Simptomele caracteristice sunt senzatia de picior greu, senzatia de picior obosit, crampele predominant nocturne, durerea, prurit, senzatia de arsura sau senzatia de picior umflat.

Semnele includ telangiectazii, vene reticulare, vene varicoase, edemul, modificarile trofice cutanate cum ar fi: lipodermatoscleroza, dermatita, pigmentarea si in stadiile evolutive finale - ulceratia.

## **TRATAMENT**

Tratamentul Insuficientei Venoase Cronice este complex, se face in functie de stadiul bolii si include terapia medicamentoasa (sistemica sau locala), terapia compresiva, terapia locala a ulcerului venos, scleroterapia, terapia endovasculara si tratamentul chirurgical.

Tratamentul Insuficientei Venoase Cronice se stabileste functie de stadiul bolii, dupa urmatorul protocol:

### **1. Pacienti cu Insuficienta Venoasa Cronica in stadiul CEAP COs**

#### **Descrierea stadiului conform clasificarii CEAP revizuite:**

- pacienti fara semne palpabile sau vizibile de Insuficienta Venoasa Cronica dar cu simptome caracteristice: durere, senzatie de picior greu, senzatie de picior umflat, crampe musculare, prurit, iritatii cutanate si oricare alte simptome atribuabile Insuficienta Venoasa Cronica.

#### **Modalitati terapeutice:**

- schimbarea stilului de viata;
- tratament sistemic: diosmina (450 mg) + hesperidina (50 mg) micronizata - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contentie elastica in functie de fiecare caz in parte.

### **2. Pacienti cu Insuficienta Venoasa Cronica in stadiul CEAP C1**

#### **Descrierea stadiului conform clasificarii CEAP revizuite:**

- pacienti cu telangiectazii (venule intradermice confluate si dilatate cu diametrul mai mic de 1 mm) sau vene reticulare (vene subdermice dilatate, cu diametrul intre 1 si 3 mm, tortuoase) .

#### **Modalitati terapeutice:**

- schimbarea stilului de viata;
- tratament sistemic: diosmina (450 mg) + hesperidina (50 mg) micronizata - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contentie elastica - in functie de fiecare caz in parte;
- scleroterapie.

### **3. Pacienti cu Insuficienta Venoasa Cronica in stadiul CEAP C2**

#### **Descrierea pacientilor conform clasificarii CEAP revizuite:**

- pacienti cu vene varicoase - dilatatii venoase subcutanate mai mari de 3 mm diametru in ortostatism. Acestea pot sa implice vena safena, venele tributare safenei sau venele nonsafeniene. Au cel mai frecvent un aspect tortuos.

**Modalitati terapeutice:**

- schimbarea stilului de viata;
- tratament sistemic: diosmina (450 mg)+ hesperidina (50 mg) micronizata - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contentie elastica - in functie de fiecare caz in parte;
- scleroterapie;
- tratament chirurgical\*.

\* Tehnica va fi selectata in functie de fiecare caz in parte si in functie de dotarea si experienta centrului medical.

**4. Pacienti cu Insuficienta Venoasa Cronica in stadiul CEAP C3****Descrierea pacientului in conformitate cu clasificarea CEAP revizuita:**

- pacienti cu edeme - definite ca si cresterea perceptibila a volumului de fluide la nivelul pielii si tesutului celular subcutanat, evidentiabil clinic prin semnul godeului. De cele mai multe ori edemul apare in regiunea gleznei dar se poate extinde la picior si ulterior la nivelul intregului membru inferior.

**Modalitati terapeutice:**

- schimbarea stilului de viata;
- tratament sistemic: diosmina (450 mg) + hesperidina (50 mg) micronizata - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contentie elastica - in functie de fiecare caz in parte.

**5. Pacienti cu Insuficienta Venoasa Cronica in stadiul CEAP C4****Descrierea pacientului conform clasificarii CEAP revizuite:**

C4a - pacienti care prezinta:

- pigmentatia - colorarea brun inchis a pielii datorita extravazarii hematiilor. Apare cel mai frecvent in regiunea gleznei dar se poate extinde catre picior, gamba si ulterior coapsa.
- Eczema: dermatita eritematoasa care se poate extinde la nivelul intregului membru inferior. De cele mai multe ori este localizata in apropierea varicelor dar poate aparea oriunde la nivelul membrului inferior. Este cel mai frecvent consecinta Insuficientei Venoase Cronice, dar poate sa fie si secundara tratamentelor locale aplicate.

C4b - pacienti care prezinta:

- Lipodermatoscleroza: fibroza postinflamatorie cronica localizata a pielii si tesutului celular subcutanat, asociata in unele cazuri cu contractura a tendonului Ahilean. Uneori este precedata de edem inflamator difuz, dureros. In acest stadiu preteaza la diagnostic diferential cu limfangita, erizipelul sau celulita. Este un semn al Insuficientei Venoase Cronice foarte avansate.
- Atrofia alba: zone circumscrise de tegument atrofic, uneori cu evolutie circumferentiala, inconjurate de capilare dilatate si uneori de hiperpigmentare.

**Modalitati terapeutice:**

- schimbarea stilului de viata;
- tratament sistemic: diosmina (450 mg) + hesperidina (50 mg) micronizata - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contentie elastica - in functie de fiecare caz in parte.

**6. Pacienti cu Insuficienta Venoasa Cronica in stadiul CEAP C5,6****Definirea tipului de pacient conform cu clasificarea CEAP revizuita:**

C5 - ulcer venos vindecat

C6 - ulcer venos activ - leziune ce afecteaza tegumentul in totalitate, cu substanta care nu se vindeca spontan. Apare cel mai frecvent la nivelul gleznei.

**Modalitati terapeutice:**

- schimbarea stilului de viata;
- tratament sistemic: diosmina (450 mg) + hesperidina (50 mg) micronizata - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contentie elastica – in functie de fiecare caz in parte;
- tratament topic local\*;
- tratament antibiotic sistemic\*\*.

\* Tratamentul topic local va fi ales in concordanta cu fiecare caz in parte

\*\* Tratamentul antibiotic local este de evitat datorita riscului de selectare a unei flore bacteriene rezistente sau plurirezistente la antibiotice. Se recomanda administrarea de antibiotice sistemice in prezenta unor dovezi bacteriologice de infectie tisulara cu streptococ beta-hemolitic.

## TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC PENTRU PROTEZELE VALVULARE

Toti pacientii cu proteza valvulara mecanica necesita tratament anticoagulant cronic, in doza diferita in functie de locul protezei si da alti factori de risc pentru tromboembolism prezenti. Se recomanda asocierea aspirinei in doza mica 80 – 100 mg/zi atat pentru a scadea si mai mult riscul de tromboembolism cat si pentru a scadea mortalitatea prin alte boli cardiovasculare.

Tratamentul anticoagulant la pacientii cu proteza valvulara mecanica

	Acenocumarolum INR 2-3	Acenocumarolum INR 2,5 – 3,5	Aspirină 50 – 100 mg
<b>Primele 3 luni după inserția protezei</b>		+	+
<b>După primele 3 luni</b>			
<b>Valvă aortică</b>	+		+
<b>Valvă aortică + risc *</b>		+	+
<b>Valvă mitrală</b>		+	+
<b>Valvă mitrală + risc *</b>		+	+

fibrilație atrială cronică, disfuncție VS severă, antecedente de tromboembolism, status hipercoagulabil

Tratamentul anticoagulant la pacientii cu proteza valvulara biologica

	Acenocumarolum INR 2-3	Acenocumarolum INR 2,5 – 3,5	Aspirină 50 – 100 mg
<b>Primele 3 luni după inserția protezei</b>		+	+
<b>După primele 3 luni</b>			
<b>Valvă aortică</b>			+
<b>Valvă aortică + risc *</b>	+		
<b>Valvă mitrală</b>			+
<b>Valvă mitrală + risc *</b>		+	+

fibrilație atrială cronică, disfuncție VS severă, antecedente de tromboembolism, status hipercoagulabil

**Tratamentul complicațiilor embolice în cursul unei terapii cronice anticoagulante adecvate<sup>1</sup>**

Se va crește doza de tratament antitrombotic:

<b>INR 2-3</b>	<b>se crește doza anticoagulantului la INR 2,5 – 3,5</b>
<b>INR 2,5 – 3,5</b>	<b>se crește doza anticoagulantului la INR 3,5 – 4,5</b>
<b>Nu este Aspirina în tratament</b>	<b>se inițiază Aspirina 80 – 100 mg/zi</b>
<b>Anticoagulant + Aspirina 80-100 mg/zi</b>	<b>se crește doza de Aspirina la 325 mg/zi</b>
<b>Aspirina 80 – 100 mg/zi</b>	<b>se crește doza de Aspirina la 325 mg/zi și/sau se inițiază anticoagulantul oral cu INR 2-3</b>

## I. Definiția afecțiunii

*Hemofilia A* se definește ca o stare patologică congenitală, transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului VIII (f VIII).

*Hemofilia B* (boala Christmans) este o afecțiune congenitală, transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza scăzută sau anormală a factorului IX. Se deosebesc 3 variante principale: CRM<sup>+</sup> sau B<sup>+</sup>, în care anticorpii autologi identifică antigenul f IX, CRM<sup>-</sup> sau B<sup>-</sup> (antigenul fIX absent) și CRM-R (în care reducerea antigenului este proporțională cu reducerea activității f IX).

*Boala von Willebrand* este o afecțiune congenitală transmisă autosomal dominant, foarte rar autosomal recesiv, cu expresivitate variată a genei, caracterizată prin deficitul cantitativ sau calitativ al factorului von Willebrand (FvW), glicoproteină cu greutate moleculară (GM) mare, ce joacă un rol esențial în faza precoce a hemostazei, dar și în procesul de coagulare.

## II. Stadializarea afecțiunii

6-30% sau 0,06-0,24 UI – hemofilie ușoară

1-5% sau 0,01-0,05UI - hemofilie moderată

<1% sau <0,01 UI - hemofilie severă

## III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametri clinico-paraclinici, etc.)

Nu există criterii de vârstă, sex sau parametri clinico-paraclinici. Toți bolnavii care sângerează necesită tratament și în conformitate cu datele actuale, toți ar necesita o substituție profilactică.

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale incidenței hemofiliei, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidența bolii este de 20-25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar 20% de hemofilia B. Proporția formelor severe (FVIII/IX sub 1%) este pentru hemofilia A de 50-70%, iar pentru hemofilia B, de 30-50%. Înrudită cu ele este boala von Willebrand, cu o prevalență de ~ 1% din populație. Deci, în România ar trebui să existe aproximativ 2000-2200 bolnavi cu hemofilie și un număr de cel puțin 4000-6000 de bolnavi cu boală von Willebrand.

Pentru a putea aprecia mai exact dimensiunea problemei în România, s-a realizat Registrul Național de Hemofilie, datele înregistrate până în prezent nefiind definitive. Totuși, plecând de la idea că bolnavii înregistrați până la ora actuală reprezintă majoritatea bolnavilor care necesită tratament, se pot folosi aceste date preliminare pentru stabilirea necesităților de moment. Conform datelor înregistrate în până în prezent, în țara noastră sunt:

- 1266 de bolnavi cu *hemofilie*, din care 1114 cu hemofilie A (HA) – reprezentând 88,05% din cazuri, iar 152 cu hemofilie B (HB); dintre aceștia, 729 bolnavi au *forme severe de hemofilie*, 668 bolnavi cu HA (60%) și 61 cu HB (40%)
- 253 bolnavi cu *boală von Willebrand* (BvW); dintre aceștia, 45 au forme severe de BvW (FVIII sub 1%)
- numărul bolnavilor cu vârstă cuprinsă între 1-18 ani este de 262 bolnavi cu hemofilie (20,71%) și 73 cu BvW (28,71%)
- numărul *bolnavilor cu hemofilie severă și vârstă cuprinsă între 1-18 ani, care necesită profilaxie primară a accidentelor hemoragice* este de 183, respectiv 168 cu HA și 16 cu HA
- numărul real al bolnavilor cu *HA severă cu inhibitori în titru mare* nu este cunoscut la scară națională, numărul estimat fiind de circa 80.



#### IV. Tratament (doze, condiții de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Tratamentul accidentelor hemoragice:

a). la bolnavii fără inhibitori:

- hemofilia A - FVIII - 25-80 UI/kg/zi, deci, asigurând un minimum de 2.500 UI/bolnav/an
- hemofilia B - FIX - 25-80 UI/kg/zi
- boala von Willebrand - FVIII îmbogățit cu FvW (25-50 UI/kg/zi) ± acid tranexamic ± DDAVP

b). la bolnavii cu inhibitori:

- rFVII - 70-98μg/kg doză, repetat la 2-3 ore sau
- complex activat protrombinic 75UI/kg la 12 ore.

Asistența ortopedică ± chirurgicală și recuperatorie în cazul artropatiilor cronice invalidante sau cu risc invalidant.

c). Prevenția primară a accidentelor hemoragice la bolnavii cu forme severe de hemofilie cu vârsta cuprinsă între 1-18 ani - 183 bolnavi, 168 cu hemofilia A și 16 cu hemofilia B

- pentru HA - FVIII 25 UI/kg/administrare, de 3 ori /săptămână
- pentru HB - FIX 25 UI/kg/administrare, de 2 ori /săptămână

La o greutate medie de 30 kg, necesarul anual de concentrate de factori ai coagulării este de:

- pentru HA (25 UI x 30 kg x 3 administrări/săptămână x 54 săptămâni) = 120.000 UI/bolnav/an  
= 20.160.000 UI/an FVIII
- pentru HB (25 UI x 30 kg x 2 administrări/săptămână x 54 săptămâni) = 80.000/bolnav/an  
= 1.280.000 UI/an FIX

d).Necesarul substitutiv in caz de interventii chirurgicale si ortopedice

Principii ale terapiei substitutive în chirurgia bolnavilor cu hemofilie

Necesar/zi de operație	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Chirurgie mare	Chirurgie mică	Chirurgie mare	Chirurgie mică
prima zi				
nivel dorit (%VIII)	50-150	40-50	50-150	40-50
doză inițială (UI/kg)	50-60	25-40	60-70	30-40
doză de întreținere (UI/kg)	25-30	20-30	30-40	20-30
interval (h)	4-6	4-8	8-12	8-12
a 2-7-a zi postoperator				
nivel dorit (%VIII)	40-60	30-50	40-60	30-50
doză de întreținere (UI/kg)	20-40	15-20	30-40	15-20
interval (h)	4-8	6-12	12-24	24
a 8-a zi postoperator				
nivel dorit (%VIII)	15-25		15-25	
doză de întreținere (UI/kg)	10-15		10-20	
interval (h)	12-24		24-48	

e). Necesarul de substitutie specifica pentru recuperarea loco-motorie

Având în vedere statusul de handicap locomotor al persoanelor cu hemofilie, acestea au nevoie de recuperare locomotorie.

Terapia substitutivă este obligatorie în toată perioada recuperării cu 25-50 UI/kg/zi de F VIII/ respectiv IX.

f). Alegerea preparatelor substitutive pentru hemofilia A, hemofilia B si boala von Willebrand

Preparatele recomandate în condițiile optime de cost-eficiență sunt:

- produse (FVIII/IX) derivate plasmatică –la majoritatea bolnavilor

- produse recombinante

\*la copiii anterior netratați (PUPs) ±

\*la cei anterior netratați cu plasmă /crioprecipitat ± la cei care deși au făcut tratament cu produse native de plasmă sau produse derivate din plasmă nu au fost infectați cu virusuri hepatitice, HIV, CMV

\*în regimul acestora de profilaxie

## **V. Monitorizarea tratamentului (parametri clinico-paraclinici și periodicitate)**

Monitorizarea clinico-biologică și radiologică a bolnavilor, în conformitate cu recomandările Comisiei de Experți a Comunității Europene:

-control anual al concentrației de FVIII/ IX, vW

-control anual al inhibitorilor sau de mai multe ori în caz de schimbarea produsului de substituție sau a unei situații clinice sugestive

- odată/an în absența complicațiilor (HCV, HBV -Ag, Ac, AchBc, HIV 1,2, inhibitori, ALAT, bilirubina, factor VIII/IX, infecții);

- multianual în funcție de necesități, pentru cazurile cu complicații

## **VI. Criterii de excludere din tratament:**

-reații adverse

-co-morbidități

-non-responder

-non-compliant

nu este cazul

## **VII. Reluare tratament (condiții) –doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)**

-nu este cazul

## **VIII. Prescriptori**

Medici hematologi –acreditați de Centrul Clinic de Hemofilie din Centrele Universitare (București, Timișoara, Craiova, Constanța, Iași, Cluj, Tg.Mureș, Oradea, Arad, Sibiu, Brașov, Galați).

**Indicații :**

- Tulburări cognitive patologice (tulburări de atenție, memorie, tulburare cognitivă ușoară, demențe de toate tipurile), inclusive tulburarea cognitive usoara/ moderata ( MCI)
- Deficitul neurosezorial cronic la vârstnici
- Scăderea acuității auditive și sindroamele vertiginoase și sau acufenele presupuse a fi de cauză vasculară
- Scaderea acuității vizuale și tulburările de câmp vizual presupuse a fi de cauză vasculară

Deoarece acest medicament are o **actiune sistemica vasotropa** si de **protectie cardiovasculara**, avand beneficiu clinic demonstrat si la pacientii cu **arteriopatie obliteranta periferica asociata cu claudicatie intermitenta** si la cei cu **sindrom Raynaud**, iar recent s-a demonstrat in studii de cohorta cu durata de cca. 10 ani si urmarire medicala sistematica, ca tratamentul cronic cu EGb761 la **pacientii varstnici cu tulburari cognitive** scade semnificativ **mortalitatea generala de cauza vasculara ( nu numai cerebrala )**, **acest medicament este indicat in tratament cronic si pentru acest tip de afectiuni.**

**Doze și mod de administrare:**

- Doza obișnuită este de 120 mg extract standardizat de Gingko biloba (3 comprimate/zi) în timpul mesei
- Picături orale soluție - 1 doza de 1ml/40 mg de extract de Gingko de 3 ori/zi diluat în apă în timpul meselor

Tratamentul nu necesită monitorizare, dar în cazul soluției orale trebuie avută în vedere posibila interacțiune cu medicamentele deprimante ale SNC și cu medicamentele cu efect de disulfiram la alcool.

**I. Definitia afectiunii:**

Arteriopatia obliteranta cronica a membrelor inferioare – evolutia progresiva către obliterarea arterelor cu constituirea sindromului de ischemie cronica periferica, determinată de diferite boli de sistem, variate din punct de vedere etiopatogenic, morfopatologic si clinic.

**ARTERIOPATII DE TIP DEGENERATIV:**

- arteriopatia aterosclerotica- dezvoltarea de leziuni ateromatoase la nivelul intimei, segmentare, necircumferentiala
- arteriopatia senile- predomina scleroza si depunerile de calciu, fiind circumferentiale
- arteriopatia diabetica- macroangiopatia asociata des cu mediocalcinoza
- microangiopatia- afecteaza venule, capilare, arteriole

**ARTERIOPATII DE TIP INFLAMATOR:**

- Trombangeita Obliteranta ( BOALA Buerger )
- panvasculita de etiologie necunoscuta
- intereseaza arterele si venele la indivizi tineri 20-40 ani
- apare la mari fumatori, de sex masculine
- evolueaza inexorabil spre necroza extremitatilor

**II. Stadializarea afectiunii:**

- Stadiul I: alterarea perfuziei tisulare fara semen clinice sau acuze subiective
- Stadiul II: alterarea perfuziei insotita de claudicatie intermitenta;
- Stadiul III: durere ischemica de repaus;
- Stadiul IV: ulceratie ischemica, necroza, gangrene.

**III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc), pentru tratamentul medical vasodilatator:**

Pacientii diagnosticati cu Arteriopatie obliteranta cronica a membrelor inferioare, stadiile II-IV dupa clasificarea Fontaine, care au membrul inferior viabil si la care procedeele de revascularizare sunt imposibile, au sanse de succes reduse, au esuat anterior sau, mai ales, cand singura optiune ramasa este amputatia.

**IV. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament) medical vasodilatator prostaglandine (Alprostadii)****NOTĂ:**

Administrarea se face în spital, sub supraveghere medicală. Solutia trebuie administrată imediat după reconstituire.

**Administrare intravenoasă:**

Doza recomandată este de 40 µg alprostadii (2 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50-250 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore. Această doză se administrează de două ori pe zi, în perfuzie intravenoasă.

Alternativ, se poate administra o doză de 60 µg alprostadii (3 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50-250 ml soluție salină izotonă,

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei >1,5 mg/dl), tratamentul trebuie început cu o doză de 10 µg alprostadii (½ fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore, de două ori pe zi. În funcție de evoluția clinică, doza poate fi crescută în 2-3 zile la doza uzuală recomandată (40 µg alprostadii).

**Administrare intraarterială: (de excepție)!**

Doza recomandată este de 10 µg alprostadii (½ fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intraarterială pe o perioadă de 60-120 minute, cu ajutorul unei pompe de perfuzat. Dacă este necesar, mai ales în prezența necrozelor, doza poate fi crescută la 20 µg alprostadii (o fiolă Vasaprostan 20), atât timp cât toleranța pacientului este satisfăcătoare. Această doză se administrează o dată pe zi, în perfuzie intraarterială.

Dacă perfuzarea intraarterială se va realiza printr-un cateter a demeure, se recomandă o doză de 0,1-0,6 ng/kg și minut, administrată cu pompa de perfuzare pe o perioadă de 12 ore (echivalentul a ¼-1½ fiole de Vasaprostan), în funcție de toleranță și de gravitatea afecțiunii.

Administrare intravenoasă și intraarterială:

Volumul lichidian perfuzat pacienților cu insuficiență renală și celor care datorită unei afecțiuni cardiace prezintă riscuri, trebuie restricționat la 50-100 ml pe zi, iar perfuzia trebuie realizată prin pompă de perfuzare.

După 3 săptămâni de tratament, trebuie evaluat beneficiul tratamentului cu Vasaprostan 20. Dacă pacientul nu răspunde la tratament, administrarea de Vasaprostan 20 trebuie întreruptă. Durata tratamentului nu trebuie să depășească 4 săptămâni.

#### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Pacienții care primesc Vasaprostan 20, în special cei cu tendință la dureri intense, insuficiență cardiacă, edeme periferice sau insuficiență renală (clearance-ul creatininei >1,5 mg/dl) trebuie atent monitorizați pe durata fiecărei administrări. Trebuie efectuat frecvent controlul funcției cardiace (monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace și a echilibrului hidric) și, dacă este necesar, monitorizarea greutății, măsurarea presiunii centrale venoase și monitorizare ecocardiografică. Pentru a evita apariția simptomelor de hiperhidratare, volumul de Vasaprostan 20 perfuzat nu trebuie să depășească 50-100 ml pe zi (pompă de perfuzat), iar timpul de perfuzat trebuie respectat întocmai. Înainte de externarea pacientului trebuie stabilizată funcția cardiovasculară.

Vasaprostan 20 trebuie administrat de către medici cu experiență în tratarea arteriopatiei obliterante cronice a membrelor inferioare și care sunt familiarizați cu monitorizarea funcției cardiovasculare, în unități specializate.

În caz de apariție a reacțiilor adverse se recomandă scăderea ratei de perfuzie sau întreruperea administrării.

Vasaprostan 20 conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Prudență la pacienții care utilizează concomitent alte vasodilatatoare sau anticoagulante.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament :**

Hipersensibilitate la alprostadiol sau la oricare dintre excipienți.

Disfuncții cardiace cum sunt insuficiență cardiacă clasa III și IV (conform clasificării NYHA), aritmie cu modificări hemodinamice relevante, boală coronariană insuficient controlată, stenoză și/sau insuficiență mitrală și/sau aortică. Istoric de infarct miocardic în ultimele șase luni.

Edem pulmonar acut sau istoric de edem pulmonar la pacienții cu insuficiență cardiacă. Boală pulmonară cronică obstructivă severă (BPCO) sau boală pulmonară veno-ocluzivă (BPVO). Infiltrat pulmonar diseminat.

Insuficiență hepatică.

Tendință la sângerare cum este cea existentă la pacienții cu ulcer gastric și/sau duodenal activ sau la cei cu politraumatisme.

Vasaprostan 20 nu trebuie administrat femeilor gravide sau celor care alăptează.

#### **VII. Reluare tratament (condiții) – doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)**

Dupa prima cura de 3-4 săptămâni, conform studiilor, 46% dintre pacienți au conversie de la stadiile III-IV la stadiul II. Se recomandă monitorizarea pacienților la fiecare 6 luni sau mai repede dacă este nevoie. Pentru acei pacienți care avansează din nou spre stadiile III-IV se recomandă reluarea terapiei de 3-4 săptămâni. Există evidente clinice foarte bune pentru repetarea curelor de 3-4 săptămâni de până la 4 ori.

#### **VIII. Prescriptori - inițierea se face de către medici de specialitate din Clinică universitară .**

## **DCI: IVABRADINUM**

Ivabradina, ca medicament bradicardizant pur fără alte efecte, este indicat în prezent în toate stările cu tahicardie sinusală simplă și în angina pectorală de efort stabilă la pacienți care au contraindicații sau reacții adverse la terapia cu beta-blocante sau care răspund nesatisfăcător la această terapie. Protocoalele sunt identice în ambele situații.

Tratamentul se începe cu doza de 2 x 5 mg/zi și în funcție de efectul clinic și cel asupra frecvenței cardiace (care se recomandă a nu se scădea sub 50 bătăi/min.) doza se crește la 2 x 7,5 mg/zi. Pacienții hipertiroidieni pot primi de la început această doză. Ivabradina se poate asocia cu medicația beta-blocantă cu aceeași observație ca frecvența cardiacă să nu scadă sub 50 bătăi/min.

## ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI (OMACOR)

### INDICATIE

- post-infarct pentru scăderea riscului de moarte subită și în dislipidemiile cu hipertrigliceridemie.

Post-Infarct Miocardic: 1 g/zi (o capsulă) pe termen nedefinit

In hipertrigliceridemii: 2-4 g/zi pe termen nedefinit

**Definitia afectiunii:**

Diagnosticul de Insuficienta Cardiaca Cronica (ICC) se bazeaza pe evaluarea clinica, ce pleaca de la antecedentele pacientului, examenul fizic si investigatiile paraclinice adecvate. Conform Ghidului European de Diagnostic si Tratament al Insuficientei Cardiace Cronice (2005), componentele esentiale ale ICC sunt reprezentate de un sindrom in care pacientii trebuie sa prezinte: simptome de IC, in special dispnee si astenie, in repaus sau in timpul activitatii fizice si edeme gambiere, precum si semne obiective de disfunctie cardiaca in repaus (preferabil ecocardiografice); daca exista dubii, diagnosticul este sprijinit de aparitia unui raspuns la tratamentul adecvat.

Insuficienta cardiaca poate fi descrisa prin referire la ventriculul interesat (stanga sau dreapta) sau la faza afectata a ciclului cardiac (sistolica sau diastolica).

Clasificarea in IC stanga sau dreapta tine cont de ventriculul afectat initial. In IC stanga, produsa de obicei de hipertensiune arteriala sau de un infarct miocardic in ventriculul stang (VS), simptomatologia legata de congestia pulmonara poate predomina la inceput. In IC stanga, simptomatologia legata de staza in circulatia sistemica (edeme periferice, hepatomegalie, ascita, efuziuni pleurale) predomina in faza initiala. Deoarece sistemul circulator este unul inchis, IC ce afecteaza un ventricul il va interesa si pe celalalt in final. De fapt, cea mai frecventa cauza de IC dreapta este IC stanga.

Cea mai frecvent utilizata este clasificarea in IC sistolica si diastolica. In IC sistolica, este afectata ejectia sangelui. In timpul sistolei, ventriculii nu se contracta cu o forta suficienta pentru a invinge presiunea arteriala (presarcina mare). Ca urmare, volumul de sange pompat este prea mic, iar fractia de ejectie este redusa. Deseori, IC sistolica duce la cardiomiopatie dilatativa. In IC diastolica, nu se realizeaza o umplere normala a ventriculilor in diastola, fie din cauza relaxarii prea lente, ca in cardiomiopatia restrictiva, fie din cauza ingrosarii anormale a peretilor ventriculari, ca in hipertrofia ventriculara. In cele mai multe cazuri, IC sistolica si diastolica coexista la acelasi pacient.

**Stadializarea afectiunii:**

New York Heart Association (NYHA) a realizat un sistem de clasificare functionala, pe baza simptomatologiei si a nivelului activitatii fizice, in relatie cu calitatea vietii pacientului:

- Clasa I: pacientii au boala cardiaca, dar nu prezinta niciun disconfort in timpul activitatilor fizice obisnuite;
- Clasa a II-a: pacientii prezinta o usoara limitare a activitatilor fizice;
- Clasa a III-a: pacientii prezinta o limitare marcata a activitatilor fizice, din cauza bolii;
- Clasa a IV-a: pacientii nu pot efectua nicio activitate fizica fara un anume grad de disconfort. Acestia prezinta simptomatologie de disfunctie cardiaca, inclusiv in repaus.

**I. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc):**

Ghidul European de Diagnostic si Tratament al Insuficientei Cardiace Cronice (2005) recomanda administrarea Blocantilor Receptorilor Angiotensinei II (BRA) la urmatoarele categorii de pacienti:

- disfunctie asimptomatica a VS: BRA indicati in caz de intoleranta la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA);
- ICC simptomatica (NYHA II): BRA indicati cu sau fara IECA;
- ICC agravata (NYHA III-IV): BRA indicati cu sau fara IECA;
- ICC in stadiu terminal (NYHA IV): BRA indicati cu sau fara IECA.

In Romania, informatiile de prescriere ale BRA autorizati pentru tratamentul pacientilor cu ICC prevad administrarea la urmatoarele categorii:

Candesartan cilexetil: Pacienti cu IC si insuficienta functionala sistolica a VS (fractie de ejectie a VS  $\leq$  40%), ca tratament adjuvant la tratamentul cu IECA sau atunci cand tratamentul cu IECA nu



este tolerat.

Valsartan: Tratament simptomatic la pacienti cu IC, cand nu pot fi utilizati IECA, sau ca tratament adjuvant al IECA, cand nu pot fi utilizate beta-blocante.

## **II. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):**

Candesartan cilexetil: Doza initiala recomandata de candesartan cilexetil este de 4 mg, o data pe zi. Cresterea treptata a acestei doze pana la atingerea dozei tinta de 32 mg, o data pe zi, sau a celei mai mari doze tolerate se efectueaza prin dublarea dozei la intervale de cel putin 2 saptamani.

Nu este necesara ajustarea dozei initiale la pacientii varstnici sau la pacientii cu hipovolemie, insuficienta renala sau insuficienta hepatica usoara pana la moderata.

### ***Tratament asociat***

Se poate administra candesartan cilexetil in asociere cu alte tratamente ale insuficientei cardiace, inclusiv cu IECA, beta-blocante, diuretice sau glicozide digitale sau cu asocieri ale acestor medicamente.

Valsartan: Doza initiala recomandata de valsartan este de 40 mg, administrata de 2 ori pe zi.

Cresteri ale dozei la 80 mg si 160 mg de 2 ori pe zi trebuie facute la intervale de cel putin 2 saptamani, pana la administrarea celei mai mari doze tolerate de catre pacient. Trebuie avuta in vedere reducerea dozelor diureticelor administrate in asociere. Doza zilnica maxima administrata in cadrul studiilor clinice este de 320 mg, administrata fractionat.

Nu este necesara ajustarea dozei la pacientii varstnici sau la pacientii cu insuficienta renala (clearance al creatininei > 10 ml/min).

La pacientii cu insuficienta hepatica usoara pana la moderata, fara colestaza, doza de valsartan nu trebuie sa depaseasca 80 mg.

### ***Tratament asociat***

Valsartan poate fi administrat in asociere cu alte medicamente pentru insuficienta cardiaca. Cu toate acestea, administrarea concomitenta cu un IECA si un beta-blocant nu este recomandata.

## **III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

Ghidul European de Diagnostic si Tratament al Insuficientei Cardiace Cronice (2005) recomanda urmatoarele masuri pentru monitorizarea pacientilor cu ICC:

- folosirea unei echipe pluri-disciplinare;
- urmarire atenta, prima evaluare la 10 zile dupa externare;
- stabilirea planului de tratament la externare;
- cresterea accesului la ingrijirile de sanatate;
- optimizarea tratamentului cu ajutorul ghidurilor;
- evaluare precoce a semnelor si simptomelor (de ex. prin monitorizare la distanta);
- regim diuretic flexibil;
- educatie si consiliere intensive;
- urmarire in spital sau in ambulator;
- atentie la strategiile comportamentale;
- cresterea compliantei.

## **IV. Criterii de excludere din tratament:**

Candesartan cilexetil:

- hipersensibilitate la candesartan cilexetil sau la oricare dintre excipientii *Atacand*;
- sarcina si alaptare;
- insuficienta hepatica severa si/sau colestaza;
- copii si adolescenti cu varsta mai mica de 18 ani.

Valsartan:

- hipersensibilitate la valsartan sau la oricare dintre excipientii *Diovan*;

- insuficienta hepatica severa, ciroza biliara si colestaza;
- insuficienta renala severa (clearance creatinina < 10 ml/min) si pacienti care efectueaza dializa;
- sarcina si alaptare;
- eficacitatea si siguranta nu au fost stabilite la copii si adolescenti (<18 ani).

V. **Reluare tratament (conditii)** – neaplicabil.

VI. **Prescriptori:** Initierea tratamentului se efectueaza de catre medici specialisti cardiologi.

### **Definiții**

- 1) Boala cronică de rinichi diabetică este definită ca:
  - a. Microalbuminurie sau macroalbuminurie ( $>300\text{mg}$  albumină/24 ore sau  $\text{mg}$  albumină/g creatinină) + retinopatie diabetică ( $\pm$  HTA  $\pm$  reducerea eRFG);  
sau
  - b. Microalbuminurie + durată a diabetului zaharat (DZ) de tip 1 mai mare de 10 ani ( $\pm$  HTA  $\pm$  reducerea eRFG).
- 2) Microalbuminuria este definită prin eliminarea de albumină între  $30\text{--}300\text{mg}/24$  ore sau  $20\text{--}200$  micrograme/minut sau între  $20\text{--}200$   $\text{mg}/\text{g}$  creatinină la bărbat și  $30\text{--}300$   $\text{mg}/\text{g}$  creatinină la femeie, dacă 2 determinări din 3 sunt pozitive în interval de 6 luni, în absența infecțiilor urinare, a DZ dezechilibrat, HTA necontrolate și a insuficienței cardiace.

### **Indicații**

Irbesartanum este indicat în tratamentul de primă linie al Boalii cronice de rinichi diabetice cu: microalbuminurie asociată sau nu cu HTA și eRFG  $>60\text{mL}/\text{min}$  sau macroalbuminurie asociată cu HTA și eRFG  $>30\text{mL}/\text{min}$ .

### **Tratament**

#### **Obiective**

- a. Dispariția/reducerea/reducerea progresiei microalbuminuriei spre macroalbuminurie;
- b. Reducerea macroalbuminuriei cu 50% după 6 luni;
- c. Reducerea degradării funcției renale.

#### **Doze**

$300\text{mg}/\text{zi}$ , în priză unică.

#### **Înteruperea tratamentului**

Este indicată numai în caz de efecte adverse: creșterea cu  $>30\%$  a creatininei serice față de valoarea bazală, în absența altor cauze de hipoperfuzie renală, este sugestivă probabil de stenoză semnificativă de arteră renală și impune evaluare și tendința la hiperkaliemie, necorectată prin regim sau medicații asociate.

Lipsa de răspuns a microalbuminuriei (lipsa normalizării sau evoluția spre macroalbuminurie) sau a macroalbuminuriei (scăderea cu 50% a proteinuriei la 6 luni) nu impune oprirea terapiei ci asocierea altor mijloace antiproteinurice (inhibitori ai enzimei de conversie a angioteninei, antialdosteronice).

#### **Monitorizare**

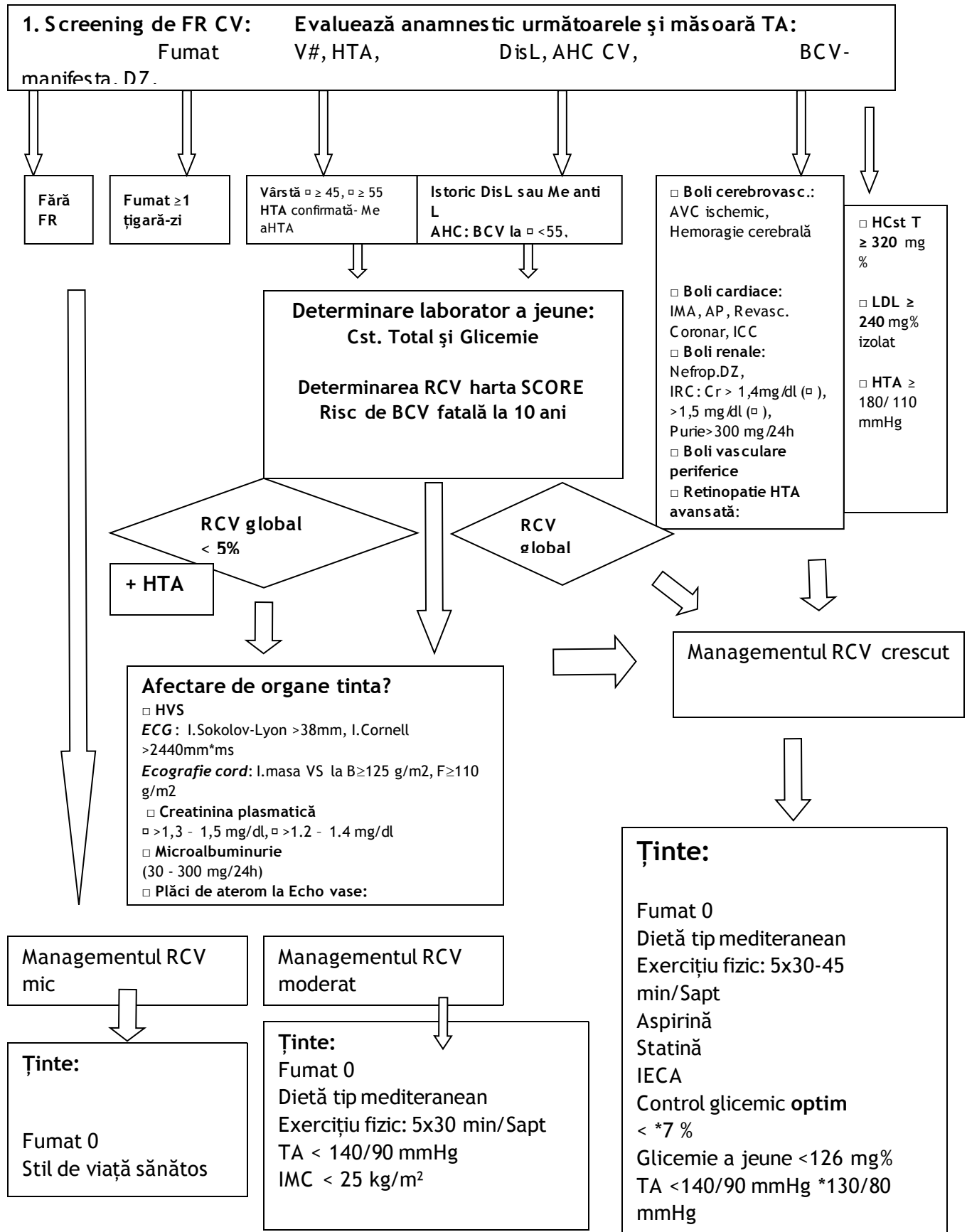
La bolnavii aflați sub tratament vor fi monitorizate lunar, în primele trei luni și apoi trimestrial: microalbuminuria (determinare în spot urinar: raport albumină/creatinină urinară) sau macroalbuminuria (determinare cantitativă), eRFG (determinarea creatininei serice) și potasiul seric.

#### **Prescriptori**

Medici nefrologi și diabetologi.

# Evaluarea riscului cardiovascular global si managementul riscului - Algoritm

Numele pacientului \_\_\_\_\_ Sex \_\_\_\_\_ Vârsta \_\_\_\_\_



## Protocol de prescriere a medicamentelor hipolipemiante

### Justificare:

#### Exista o relatie directa intre reducerea nivelului colesterolului plasmatic si a riscului cardiovascular

- O reducere cu 10% a Cst T se insoteste de o reducere cu 25 % a incidentei bolii coronariene dupa 5 ani
- O reducere cu 40 mg a Cst LDL determina o reducere de 20 % a evenimentelor cardiovasculare
- Scaderea LDL Cst se coreleaza cu un risc scazut de AVC ischemice

### Managementul dislipidemiilor

**Principiul de baza** in managementul dislipidemiilor- nevoia de a lua decizii in functie de **Riscul Cardiovascular Global - RCVG** (utilizand hartile **SCORE** ) si de a interveni asupra tuturor factorilor de risc cardiovascular: fumat, exercitiu fizic, dieta, controlul TA.

#### *Tintele tratamentului*

	Populatia generala	Subiecti cu risc foarte inalt	
		Bolnavi cu boala cardiovasculara aterosclerotica manifesta DZ	
		Asimptomaticii + FR multipli pt a dezvolta boala cardiovasculara cu RCV>5% Cei cu 1 FR la nivel inalt HCst familiala- Cst T>320, LDL Cst >240	
		Optim	Ideal
Cst T	< 190 mg/dl <(5 mmol/l)	<175 mg/dl (4.5 mmol/l)	< 155 mg/dl (4 mmol/l)
LDL Cst	< 115 mg/dl (3 mmol/l)	<100 mg/dl (2.5 mmol/l)	<80 mg/dl (2 mmol/l)

Chiar daca aceste tinte nu pot fi atinse, se are in vedere reducerea RCVG prin toate caile amintite.

Valorile HDL respectiv ale TG trebuie folosite in alegerea strategiei terapeutice

### Mijloacele terapeutice medicamentoase

**Statinele** sunt medicamente sigure si usor de manuit. Cel mai sever efect advers este miopatia si extrem de rar, rabdomioliza, situatii in care administrarea medicamentelor trebuie oprita.

**Fibratii** scad trigliceridele si cresc HDL colesterolul, si intr-o mai mica masura decat statinele, reduc Cst T si LDL Cst. Sunt utile in tratamentul dislipidemiei la pacientii cu HDL Cst scazut, TG crescute.

Monoterapia cu fibrati nu poate fi sustinuta ca terapie de prima linie la pacientii cu diabet, dar pot fi administrati la cei cu HDL scazut in mod persistent, sau la cei cu nivele foarte inalte de TG, pentru diminuarea riscului de pancreatita.

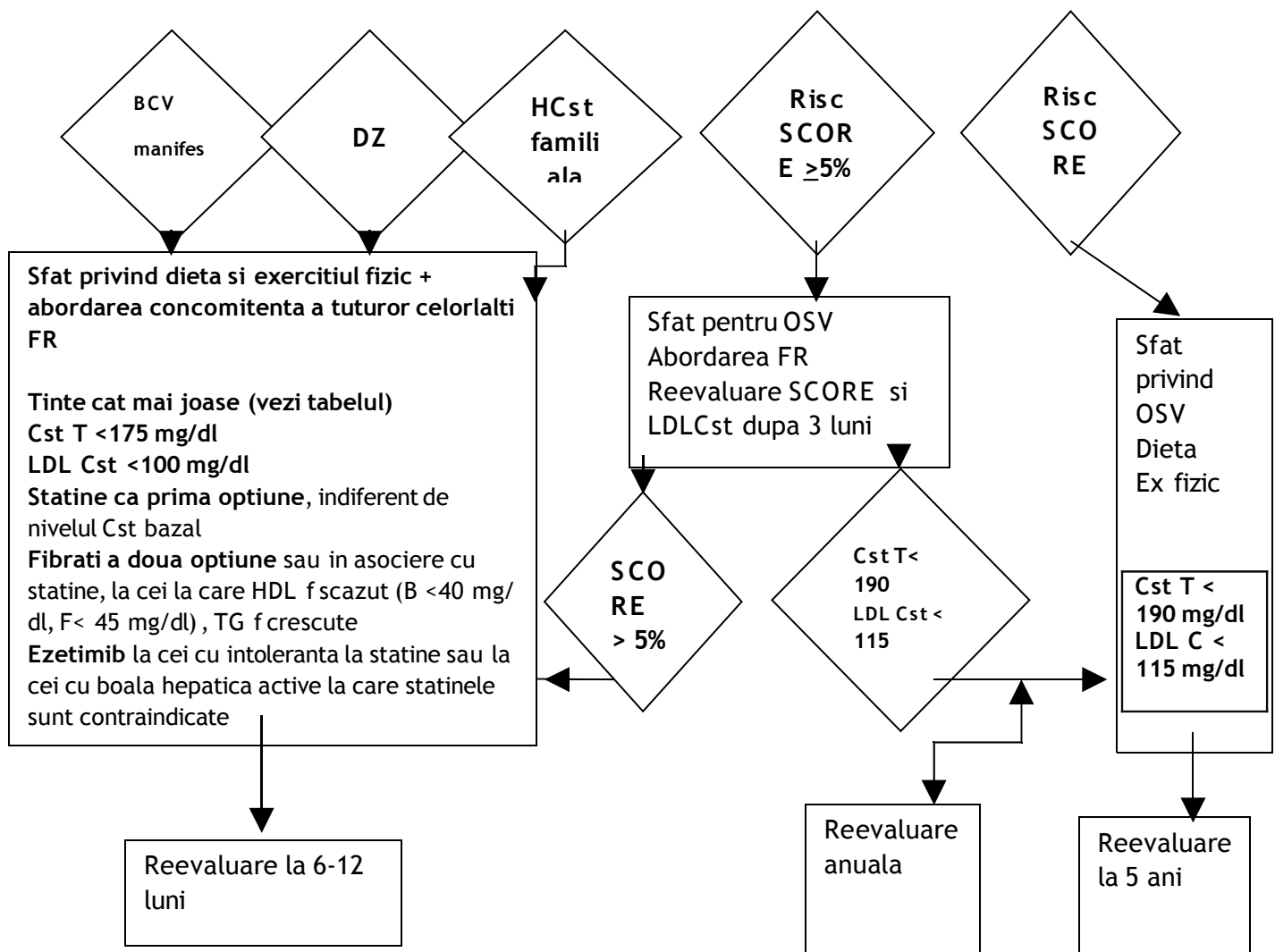
**Ezetimibul**, un inhibitor al absorbtiei colesterolului din intestinul subtire, are efect redus de scadere a HDLCst, dar pot fi administrati la pacientii cu BCV sau RCV inalt si boala activa de ficat, cand statinele si fibratii sunt contraindicati sau la pacientii cu intoleranta la statine.

Principala indicatie a ezetimibului ramane administrarea in tratament combinat cu statine, la pacientii cu risc CV foarte inalt si la care tratamentul cu statine sau statine si fibrati, concomitent cu dieta si exercitiul fizic, nu asigura atingerea nivelelor tinta.

**Chiar si la cei la care terapia medicamentoasa se initiaza de la inceput, interventiile privind optimizarea stilului de viata (OSV) - dieta si exercitiul fizic, trebuie sustinute, pe tot parcursul monitorizarii pacientului.**

## Algoritm

Pacientii cu **boala cardiovasculara manifesta**, **DZ tip 1 sau 2** sau **dislipidemie severa** (ex cei cu Hipercolesterolemie familiala) au deja risc inalt. Pentru toti ceilalti, estimarea RCVG se face utilizand hartile de risc SCORE.



## Sursa bibliografica

European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Fourth Joint Task Force

Hipertensiunea pulmonara la copil este o problema importanta de sanatate publica in prezent, in Romania, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potential curabil in majoritatea cazurilor. Datorita diagnosticarii tardive a bolilor cardiace congenitale (care adesea se insotesc in evolutie de hipertensiune pulmonara), incidenta hipertensiunii pulmonare in populatia pediatrica este extrem de mare, insa exista inca, pana la un anumit moment in decursul evolutiei, posibilitatea operarii malformatiei cardiace si, in consecinta, de disparitie/ameliorare a hipertensiunii pulmonare. Avand in vedere durata evolutiei acestei hipertensiuni pulmonare, este necesara terapia ei medicamentoasa, inainte si o perioada dupa operatie, pentru a face posibile aceste corectii chirurgicale tardive .

**Etiologia** sa este multipla:

- **A. secundara** (malformatii cardiace congenitale sau dobandite, colagenoze, etc)
- **B. idiopatica** (hipertensiunea pulmonara idiopatica)
- A. Din categoria pacientilor cu **malformatii cardiace congenitale si care dezvoltă hipertensiune pulmonara secundara** deosebim trei categorii aparte:

1. **Malformatiile cardiace congenitale simple** cu sunt stanga-dreapta care evolueaza spre hipertensiune pulmonara (defect septal atrial, defect septal ventricular, canal arterial persistent, etc)

Deoarece nu exista o retea de cardiologie pediatrica, numerosi copii raman nediagnosticati si nu sunt operati la timp, dezvoltand hipertensiune pulmonara.

Hipertensiunea pulmonara fixa, ireversibila, face imposibila corectia chirurgicala a acestor copii.

Pentru a aprecia posibilitatea efectuării corectiei chirurgicale la un copil cu malformatie cardiaca congenitala si hipertensiune pulmonara, acesti copii trebuie testati invaziv, prin cateterism cardiac, pentru a aprecia rezistentele lor pulmonare (test care se realizeaza in laboratoarele de angiografie specializate din tara), utilizand vasodilatatoare de tipul oxidului nitric sau ilomedin. Ulterior, daca testele arata ca sunt inca operabili (rezistente vasculare pulmonare RVP, valori moderat crescute), necesita tratament vasodilatator pulmonar, in vederea scaderii rezistentelor pulmonare, pentru a asigura postoperator o evolutie buna. In perioada postoperatorie, unii dintre ei necesita continuarea terapiei vasodilatatoare pulmonare, in conditiile in care rezistentele pulmonare se mentin crescute pe o perioada de timp. Medicamentele care exista pe piata farmaceutica romaneasca si au proprietati vasodilatatoare pulmonare sunt: Sildenafilum si Bosentanum. Terapia pregatitoare preoperatorie se administreaza pe o perioada de 2-3 luni, in timp ce in postoperator se mentine tratamentul maximum 6 luni, - total 8-9 luni de terapie vasodilatatoare pre-si postoperatorie, pentru a putea beneficia de tratament chirurgical in bune conditii si a fi complet vindecati la finele acestui tratament.

2. **Malformatii cardiace congenitale** la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonara fixa, ireversibila.

Pacientii la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonara ireversibila, cu rezistente vasculare pulmonare prohibitive, nereactive la testul vasodilatator, pacienti cianotici, cu sunt dreapta-stanga, cunoscuti ca avand sindromul Eisenmenger, sunt pacienti care au doua optiuni terapeutice: transplantul cord-plaman (interventie care nu se practica in Romania inca, este extrem de costisitoare si leaga practic pacientul de spital asigurand o supravietuire in medie de 10 ani, conform datelor din literatura) si terapia vasodilatatoare care amelioreaza conditiile de viata si asigura o supravietuire de aproximativ 20-30 de ani fara interventii invazive.

3. O a treia categorie de pacienti o constituie copiii cu malformatii cardiace congenitale complexe: transpozitia de mari vase, trunchiul arterial comun si cei cu fiziologie a **malformatiilor cardiace tip ventricul unic, anastomoze cavo-pulmonare**. Aceasta



categorie abia incepe sa devina o problema, in conditiile in care in Romania asemenea operatii de corectie a acestor leziuni se fac de cel mult 5-6 ani. In urmatoorii ani ne vom confrunta cu problemele ridicate de acesti pacienti, atat in patologia pediatrica, dar mai ales in cea a adultului (pentru ca acesti copii, operati pentru malformatii cardiace congenitale complexe vor deveni adolescenti sau adulti cu necesitati particulare de ingrijire, dar mai ales de urmarire).

**4. Pacientii cu hipertensiune pulmonara idiopatica** sunt mult mai rari in perioada copilariei decat la varsta adulta. Evolutia si prognosticul lor este mult mai sever decat al pacientilor cu sindrom Eisenmenger; necesita terapie continua, iar speranta de viata este sub 2 ani.

#### **A. PENTRU COPII :**

##### **CRITERII DE INCLUDERE SI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

- **Grupa de varsta 0-18 ani;**
- **Malformatii cardiace congenitale cu sunt stanga-dreapta care evolueaza spre hipertensiune pulmonara cu rezistente pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;**
- **Sindrom Eisenmenger;**
- **Malformatiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic si anastomozele cavo-pulmonare, cu cresterea presiunii in circulatia pulmonara;**
- **Hipertensiunea pulmonara idiopatica.**
- se estimeaza un numar de aproximativ 15 bolnavi cu malformatie cardiaca congenitala si hipertensiune pulmonara secundara, operabili si care necesita tratament vasodilatator de pregatire a patului vascular si un numar de aproximativ 10 pacienti care necesita tratament timp indelungat;
- durata tratamentului este de 8-9 luni: 2-3 luni preoperator si 6 luni postoperator, cu reexplorare hemodinamica la 6 luni postoperator;
- in cazul sindromului Eisenmenger sau a hipertensiunii pulmonare idiopatie: terapie pe toata durata vietii; estimam un numar de 10 bolnavi pediatrici cu necesitate de terapie vasodilatatoare pe durata nelimitata.
- necesitatea dispensarizarii acestor pacienti.
  - **TRATAMENTUL CU SILDENAFILUM:**
    - Initierea tratamentului: urmarirea functiei renale, hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacientii care se preteaza la efectuarea acestui test avand in vedere grupa de varsta, afectiunea cardiaca), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precautie);
    - Pacientii sunt reevaluati lunar din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic si terapeutic in vederea cresterii progresive a dozei de Sildenafilum si pentru depistarea eventualelor efecte adverse;
    - Dupa 2-3 luni de tratament se repeta explorarea hemodinamica invaziva in vederea determinarii rezistentelor vasculare pulmonare si stabilirii indicatiei de corectie chirurgicala;
    - La pacientii cu indicatie de corectie chirurgicala se va continua in perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni dupa care pacientul se reexploareaza hemodinamic. In cazul in care rezistentele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistenta RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toata durata vietii.
  - **TRATAMENT CU BOSENTANUM:**

- Inițierea tratamentului cu Bosentanum : doza terapeutică în funcție de greutatea corporală, se va administra în 2 prize.
- Evaluarea periodică clinică, biologică, ecocardiografică: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit

#### **DURATA TRATAMENTULUI SI DOZELE TERAPEUTICE:**

##### **♦ Tratamentul cu Sildenafilum:**

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar : 2-3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza inițială este de 0.25mg/kg/doză în 4 prize, cu creșterea progresivă a dozei la 0.5mg/kg/doză și ulterior la 1 mg/kg/doză în 4 prize ;
- La pacienții cu indicație de corecție chirurgicală, se va continua tratamentul cu Sildenafilum în medie 6 luni postoperator, cu repetarea explorării hemodinamice invazive, doza de administrare fiind de 1mg/kg/doză în 4 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în ciuda tratamentului chirurgical și vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator) pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Bosentanum) pe toată durata vieții.

##### **♦ Tratament cu Bosentanum :**

- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcție de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9-12 luni;
- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, la care după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistențele vasculare pulmonare sunt crescute, contraindicând corecția chirurgicală – tratament pe toată durata vieții ;
- La pacienții la care postoperator rezistențele vasculare pulmonare se mențin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieții – terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată ;
- La pacienții cu sindrom Eisenmenger și hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieții ;
- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanumului se face raportat la greutatea corporală. La pacienții cu greutate sub 20 kg, doza este de 31.25mg în 2 prize ; între 20-40kg doza este de 62,5 mg în 2 prize ; la copiii cu greutate peste 40kg doza este de 125mg în 2 prize ;
- La pacienții cu rezistențe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții.

#### **CONTRAINDICAȚII AL TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:**

- Hipersensibilitatea la unul din componentele produsului
- Sarcina
- Administrarea concomitentă cu ciclosporina (Bosentanum)
- Insuficiența hepatică (Bosentanum)
- Boala pulmonară veno-ocluzivă

#### **ADMINISTRARE CU PRECAUȚIE A TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR :**

- Hipertensiunea arterială sistemică
- Retinită pigmentară (Sildenafilum)
- Ischemie miocardică, aritmii

- Malformatii ale penisului sau patologii care predispun la priapism (leucemie, mielom multiplu, siclemie)(Sildenafilum)

Administrare concomitenta de nitrati, vasodilatatoare sistemice

**MEDICI PRESCRIPTORI :**

Prescrierea medicatiei precum si dispensarizarea se recomanda a fi facute in urmatoarele centre :

- Institutul de Boli Cardiovasculare si Transplant Tg. Mures – Clinica Cardiologie Pediatrica : Prof. Univ. Dr. Rodica Toganel
- Centrul Inimii Cluj Napoca – Clinica Chirurgie Cardiovasculara, Sectia Cardiologie Pediatrica : Dr. Simona Oprita
- Spitalul Clinic de Urgenta pentru Copii « Louis Turcanu » Timisoara : Conf. Dr. Gabriela Dor

## **B. PENTRU ADULTI :**

### **CRITERII DE INCLUDERE**

Vor fi eligibile pentru program urmatoarele categorii de bolnavi cu HTAP:

- 1) idiopatica/familiala
- 2) asociata cu colagenoze
- 3) asociata cu defecte cardiace cu sunt stanga dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).
  - o Conditii suplimentare obligatorii fata de bolnavii din lista de mai sus:
    - 1) varsta intre 18 si 70 ani;
    - 2) pacienti cu HTAP aflati in clasa functionala II - IV NYHA;
    - 3) pacientii la care cateterismul cardiac drept evidentiaza o PAPm > 35 mm Hg si PAPs > 45 mmHg, presiune capilara pulmonara <15 mmHg;
    - 4) pacientii a caror distanta la testul de mers de 6 minute efectuat initial este > 100 metri si < de 450 metri;
    - 5) pacientii trebuie sa fie inclusi in Registrul National de Hipertensiune Arteriala Pulmonara.

### **CRITERII DE EXCLUDERE:**

- pacientii cu HTAP secundara unor entitati nespecificate in criteriile de includere si in indicatiile ghidului de tratament.
- pacientii cu boli cardiace congenitale altele decat cele precizate la criteriile de includere.
- pacientii cu boli ale cordului stang (cardiopatii stangi, valvulopatii stangi) care se insotesc de hipertensiune venoasa pulmonara.
- pacienti care prezinta patologii asociate severe, cu speranta de supravietuire mica (neoplasme, insuficienta renala cronica severa, insuficienta hepatica severa).
- pacientii care prezinta contraindicatii legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate.
- pacientii cu alergii sau intoleranta cunoscuta la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

### **DURATA TRATAMENTULUI**

Tratamentul se administreaza pe termen nelimitat, pe toata durata vietii pacientului sau pana la indeplinirea conditiilor de intrerupere a tratamentului.

### **MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM**

Pacient, 20mg x 3 / zi

Din totalul de 100 pacienti tratati estimam un numar de 60 pacienti cu Sildenafilum in monoterapie si 15 pacienti cu biterapie orala cu Bosentanum, finantati anual in total 75 pacienti sub terapie cu Sildenafil.

### **CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM:**

- a. Initierea tratamentului cu Sildenafilum

Tratamentul cu Sildenafilum se initiaza in doze terapeutice, (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fara crestere progresiva a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesita monitorizare biologica.

- b. Cresterea dozelor de Sildenafilum cu 33 % (pacient adult, 20 mg x 4/zi) in cazul absentei ameliorarii sau agravarii clinice.
- c. Terapie asociata cu Bosentanum, in cazul absentei ameliorarii sau a agravarii clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum.
- d. Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:
  - i. Decesul pacientului.
  - ii. Decizia pacientului de a intrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicatiei medicale.
  - iii. Decizie medicala de intrerupere a tratamentului cu Sildenafilum in cazul intolerantei la tratament.

#### MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

pacient adult, 125 mg x 2/zi

Din totalul de 100 pacienti adulti tratati estimam un numar de 25 pacienti cu Bosentanum in monoterapie si 15 pacienti cu biterapie orala finantati anual, in total 40 pacienti adulti sub terapie cu Bosentanum.

#### CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

Initierea tratamentului cu Bosentanum

- i. Tratamentul cu Bosentanum se initiaza in doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) fata de doza recomandata pentru tratamentul de lunga durata, pentru o perioada de 1 luna, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). In cazul tolerantei hepatice bune se creste doza de Bosentan la doza recomandata pentru tratamentul de lunga durata (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 saptamani pentru primele 6 saptamani si ulterior o data pe luna pe toata durata tratamentului cu Bosentan.

Bosentanum si functia hepatica

- i. Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% – in cazul cresterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinari succesive) intre 3 si 5 ori fata de valoarea maxima normala a testului; se monitorizeaza apoi ALAT si ASAT la 2 saptamani. Daca valorile revin la normal, se poate reveni la doza initiala de administrare a Bosentan.
- ii. Intreruperea temporara a administrarii Bosentanum - in cazul cresterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinari succesive) intre 5 si 8 ori fata de maxima normala a testului; se monitorizeaza apoi ALAT si ASAT la 2 saptamani. Daca valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentan.
- iii. Intreruperea definitiva a administrarii Bosentanum - in cazul cresterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinari succesive) la peste 8 ori fata de maxima normala a testului.

Terapie asociata cu Sildenafilum, in cazul absentei ameliorarii sau a agravarii clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.

Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

- i. Decesul pacientului
- ii. Decizia pacientului de a intrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicatiei medicale
- iii. Decizie medicala de intrerupere a tratamentului cu Bosentanum in cazul intolerantei la tratament
- iv. Nu este recomandata oprirea brusca a tratamentului cu Bosentanum datorita unui posibil efect de rebound. Se recomanda reducerea treptata a dozelor intr-un interval de 3-7 zile.

#### MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM SI BOSENTANUM IN ASOCIERE

pacient adult: sildenafilum 20mg x 3/zi si bosentanum 125 mg x 2/zi

Din totalul de 100 pacienti tratati estimam un numar de 15 pacienti cu biterapie orala finantati anual.

#### CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM SI BOSENTANUM

Initierea tratamentului cu Bosentanum

- i. Tratamentul cu Bosentanum se initiaza in doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) fata de doza recomandata pentru tratamentul de lunga durata, pentru o perioada de 1 luna, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). In cazul tolerantei hepatice bune se creste doza de Bosentan la doza recomandata pentru tratamentul de lunga durata (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 saptamani pentru primele 6 saptamani si ulterior o data pe luna pe toata durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum si functia hepatica

- i. Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% – in cazul cresterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinari succesive) intre 3 si 5 ori fata de valoarea maxima normala a testului; se monitorizeaza apoi ALAT si ASAT la 2 saptamani. Daca valorile revin la normal, se poate reveni la doza initiala de administrare a Bosentanum.
- ii. Intreruperea temporara a administrarii Bosentanum - in cazul cresterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinari succesive) intre 5 si 8 ori fata de maxima normala a testului; se monitorizeaza apoi ALAT si ASAT la 2 saptamani. Daca valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.
- iii. Intreruperea definitiva a administrarii Bosentanum - in cazul cresterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinari succesive) la peste 8 ori fata de maxima normala a testului.

Oprirea tratamentului Bosentanum

- i. Decesul pacientului
- ii. Decizia pacientului de a intrerupe tratamentul cu Bosentan, contrar indicatiei medicale

- iii. Decizie medicala de intrerupere a tratamentului cu Bosentan in cazul intolerantei la tratament sau rezolutia criteriilor de indicatie a tratamentului.
- iv. Nu este recomandata oprirea brusca a tratamentului cu Bosentan datorita unui posibil efect de rebound. Se recomanda reducerea treptata a dozelor intr-un interval de 3-7 zile.

Initierea tratamentului cu Sildenafilum

- i. Tratamentul cu Sildenafilum se initiaza in doze terapeutice, (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fara crestere progresiva a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesita monitorizare biologica.

Cresterea dozelor de Sildenafilum cu 33 % (pacient adult, 20 mg x 4/zi) in cazul absentei ameliorarii sau agravarii clinice.

Terapie asociata cu Bosentanum, in cazul absentei ameliorarii sau a agravarii clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum.

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

- i. Decesul pacientului.
- ii. Decizia pacientului de a intrerupe tratamentul cu Sildenafil, contrar indicatiei medicale.
- iii. Decizie medicala de intrerupere a tratamentului cu Sildenafilum in cazul intolerantei la tratament

#### MEDICI PRESCRIPTORI

Medicamentul poate fi prescris de catre una din cele 4 Comisii formate din medici pneumologi, cardiologi, reumatologi, sub auspiciile Programului National de Tratament al Hipertensiunii Arteriale Pulmonare din cadrul Programului National de Boli Rare, in 4 centre importante medicale din tara: Bucuresti, Iasi, Cluj si Timisoara.

**1. Introducere**

- dermatocorticoizii reprezintă cea mai utilizată clasă de medicamente în dermatologie fiind indicați în majoritatea dermatozelor inflamatorii acute, subacute sau cronice.
- dermatocorticoizii sunt glucocorticoizi formulați farmacologic pentru administrare topică. Au în comun structura cortizolului. Anumite modificări structurale aduse moleculei de cortizol determină apariția unui efect terapeutic antiinflamator.
- testul de vasoconstricție permite clasificarea dermatocorticoizilor în funcție de potență [1]
- dezvoltarea industriei farmaceutice a condus la apariția a numeroase preparate cortizonice de uz topic, diferite atât ca potență (patru clase de potență) cât și ca formă de prezentare (soluție, cremă, unguent). Accesibilitatea nelimitată de prescripția dermatologică și efectele imediate spectaculoase au determinat utilizarea abuzivă, nejudicioasă, mai ales a dermatocorticoizilor superpotenți. Pe termen lung consecințele acestei abordări terapeutice s-au dovedit defavorabile prin reacțiile adverse locale și/sau sistemice ale topicelor cortizonice (ex. atrofie, telangiectazii).
- diversitatea dermatocorticoizilor comercializați la ora actuală precum și riscurile majore pe care le implică folosirea lor neadecvată fac necesară stabilirea unor principii generale de utilizare a acestei clase de medicamente.
- prezentul ghid are la bază "Consensul național privind utilizarea dermatocorticoizilor" elaborat de liderii de opinie ai dermatologiei românești [2]

**2. Clasificarea dermatocorticoizilor (după Societatea Română de Dermatologie)**

- clasa I - dermatocorticoizi cu potență scăzută
  - hidrocortizon acetat
- clasa II - dermatocorticoizi cu potență medie
  - flumetazon pivalat
  - fluocortolon caproat
  - triamcinolon acetonid
- clasa III - dermatocorticoizi cu potență mare
  - fluocinolon acetonid
  - halometazon monohidrat
  - budesonid
  - betametazon dipropionat
  - hidrocortizon butirat
  - fluticazon propionat
  - metilprednisolon aceponat
  - mometazon furoat
- clasa IV - dermatocorticoizi superpotenți
  - clobetazol propionat

**3. Dermatocorticoizi cu potență scăzută (clasa I)**

- indicați în tratamentul afectărilor cutanate cu componentă inflamatorie discretă, pentru aplicații pe zone extrem de sensibile sau pe suprafețe corporale întinse.
- reacțiile adverse sunt minore dar și efectul lor terapeutic este modest.

**4. Dermatocorticoizi cu potență medie (clasa II)**

- sunt reprezentați în principal de substanțe cu moleculă fluorurată.
- diferența de potență semnificativă între topicile cortizonice de clasă III și II le face pe acestea din urmă inferioare din punct de vedere al eficacității terapeutice, în condițiile în care prezența atomilor de fluor determină frecvent reacții adverse locale ireversibile [3],[4].



### **5. Dermatocorticoizi cu potență mare (clasa III)**

- reprezintă indicația de elecție în tratamentul majorității dermatozelor inflamatorii.
- pot fi utilizați în monoterapie, chiar de la debutul tratamentului sau în continuarea aplicațiilor de dermatocorticoizi superpotenți.
- este recomandată folosirea preparatelor de clasă III fără moleculă fluorurată (mometazon furoat, metilprednisolon aceponat, hidroclorizol butirat) care prezintă reacții adverse minime.
- raportul eficiență / reacții adverse este maxim în cazul dermatocorticoizilor de nouă generație (mometazon furoat, fluticazon propionat, metilprednisolon aceponat)

### **6. Dermatocorticoizi superpotenți (clasa IV)**

- se administrează de către medicul de specialitate dermato-venerologie în tratamentul dermatozelor severe doar pe perioade foarte scurte de timp (maxim 10 zile, pe suprafețe corporale relativ reduse și în special pentru zonele recalcitrante la terapie).
- după amorsarea efectelor inflamatorii inițiale este recomandabilă folosirea dermatocorticoizilor nefluorurați de potență III sau I pentru evitarea apariției reacțiilor adverse.
- utilizarea îndelungată, pe suprafețe corporale întinse a dermatocorticoizilor superpotenți determină efecte secundare negative importante, atât sistemice (secundare absorbției transcutanate: supresia glandelor suprarenale, depresia imunitară, afectarea oculară, încetinirea creșterii și favorizarea infecțiilor secundare), cât și cutanate (atrofie, vergeturi, telangiectazii, acnee, foliculite). Acestea din urmă, adesea ireversibile, sunt din ce în ce mai des întâlnite, deoarece pacienții nu sunt corect informați sau achiziționează preparatele fără prescripție medicală.
- pacienții trebuie să fie corect informați despre riscurile aplicării abuzive ale acestor medicamente.

### **7. Selecția dermatocorticoidului**

- alegerea vehiculului
  - unguentul - eficacitate mare, se administrează pentru tratamentul leziunilor cronice (hiperkeratozice, lichenificate, fisurate). Greu acceptat cosmetic.
  - crema - se administrează pentru tratamentul leziunilor subacute și acute. Este acceptată cosmetic. Are în compoziție conservanți posibil sensibilizanți.
  - loțiunea, spray-ul, gelul - acceptabilitate cosmetică maximă, indicate pentru tratamentul leziunilor acute și al zonelor păroase. Conțin alcool sau propilen glicol care pot determina senzație de arsură la aplicare.
- tipul leziunii
  - leziuni acute, tegumente subțiri - se preferă dermatocorticoizi nefluorurați clasa (III)
  - leziuni cronice, tegumente groase - se preferă dermatocorticoizi clasa III eventual IV
- tegumentele sensibile (față, pliuri) necesită administrarea de dermatocorticoizi cu profil de siguranță ridicat (clasa III nefluorurați)

### **8. Administrarea dermatocorticoidului**

- dermatocorticoidul se administrează topic singur și nu în combinație cu un alt preparat cortizonic (pe o rețetă nu se pot afla 2 preparate cortizonice de clasă III fără moleculă fluorurată)
- cantitatea de dermatocorticoid administrată este în conformitate cu sistemul „unității falangiene”) - Anexă
- suprafața maximă pe care poate fi administrat dermatocorticoidul este de 30%.

### **Anexă**

Sistemul unității falangiene

O unitate falangiană echivalează cu aproximativ 2,5 cm sau 0,5 g de preparat topic (cremă sau unguent). Pentru tratamentul corect se recomandă următoarele cantități, suficiente pentru acoperirea diferitelor regiuni ale corpului

<i>regiunea adult</i>	<i>3–6 luni</i>	<i>1–2 ani</i>	<i>3–5 ani</i>	<i>6–10</i>	<i>ani</i>
față și gât	1 FTU	1,5 FTU	1,5 FTU	2 FTU	2,5 FTU
torace anterior	1 FTU	2 FTU	3 FTU	3,5 FTU	7 FTU
torace posterior	(+fese) 1,5 FTU	3 FTU	3,5 FTU	5 FTU	7 FTU
membru superior	1 FTU	1,5 FTU	2 FTU	2,5 FTU	3 FTU
- mână					1 FTU
membru inferior	1,5 FTU	2 FTU	3 FTU	4,5 FTU	6 FTU
- picior				2 FTU	

N.B. Cantitatea maximă de dermatocorticoizi administrată corect – 30% din suprafața corporală – este de 2 tuburi de medicament săptămânal.

Prolactinoamele reprezintă cele mai frecvente adenoame secretante hipofizare, având o incidență de 6 la 100 000 cazuri; reprezintă o cauză importantă de hipogonadism și infertilitate. Raportul pe sexe este 20:1 în favoarea femeilor în cazul microprolactinoamelor și de 1:1 în cazul macroprolactinoamelor.

Cel mai frecvent prolactinoamele au o evoluție lentă, sunt monoclonale și apar ca leziune hipofizară singulară.

Scopul principal al terapiei prolactinoamelor este obținerea unei funcții gonadice normale prin normalizarea valorilor prolactinei și controlul masei tumorale. De primă intenție se utilizează terapia medicamentoasă (cu agoniști dopaminergici D2), chirurgia și radioterapia hipofizară rămânând ca alternative terapeutice în cazul eșecului terapiei medicamentoase.

Cabergolinum este un derivat de ergot provenit din secara cornută cu afinitate crescută pentru receptorii dopaminergici D2. Afinitatea sa in vivo pentru acești receptori este crescută datorită timpului de înjumătățire lung (de cca 65 ore) și datorită unei localizări prelungite la nivel hipofizar. Are o bună eficiență atât în normalizarea valorilor prolactinei, cât și în scăderea dimensiunilor tumorale, mai ales a macroprolactinoamelor.

## **I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM**

### **1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum**

A. Pacienți cu **macro**prolactinoame certificate prin următoarele două criterii: adenoame hipofizare cu diametrul maxim  $\geq 1$  cm la evaluarea CT sau RMN și valori ale prolactinei serice  $\geq 100$  ng/ml (2120 mUI/ml).

B. Pacienți cu prolactinoame **indiferent de dimensiuni rezistente la tratamentul cu bromocriptină** – rezistența fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei și/sau lipsa scăderii diametrului tumoral maxim cu peste 30% sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.

C. Pacienți cu prolactinoame indiferent de dimensiuni care au dovedit intoleranță (datorită reacțiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.

D. Paciente cu prolactinoame indiferent de dimensiuni care doresc o sarcină, până la obținerea acesteia.

E. Adenoamele cu secreție mixtă de GH și prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei seric preoperator, dar care răspund pozitiv după 6 luni de terapie cu cabergolină în doze maxime de 4 mg/săptămână.

F. Pacienți cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvantă la aceștia.

### **2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu cabergolină (evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

A. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficiență hipofizară), certificate obligatoriu de următoarele două criterii:

a. Valori ale prolactinei serice bazale  $\geq 100$  ng/ml sau valori ale prolactinei serice mai mari decât limita superioară a laboratorului dar mai mici de 100 ng/ml, cu excluderea altor cauze de hiperprolactinemie funcțională:

- sarcina: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG

- medicamentoasă – prin anamneză completă; întreruperea administrării medicației timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL

- insuficiența tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);
- insuficiența hepatică sau renală severă;
- prezența macroprolactinei (dozare PRL după prealabila precipitare cu polietilenglicol);
- sindromul de izolare hipofizară prin leziuni infiltrative, tumorale, postradioterapie, postchirurgie etc.

b. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare (intraselară/cu expansiune extraselară), dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapii urmate și a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

### **3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu cabergolinum:**

- Biochimie generală: glicemie, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina
- Dozări hormonale: gonadotropi + Estradiol (sex feminin) sau gonadotropi + Testosteron 8-9 a.m. (sex masculin).
- Ecografie utero-ovariană cu sondă endovaginală/transabdominală (în funcție de caz) la femeile de vârstă fertilă pentru aprecierea statusului reproductiv.
- *În cazul macroprolactinoamelor:*
  - o GH bazal sau IGF1, cortizol plasmatic bazal 8 – 9 a.m., fT4, TSH
  - o Ex. oftalmologic: ex. FO, câmp vizual

## **II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei tineri) și de:

- a) dimensiunile adenomului și eventuala compresie exercitată asupra structurilor adiacente cu apariția complicațiilor neurooftalmice (apreciate prin CT sau RMN și examen oftalmologic)
- b) existența insuficienței hipofizare asociate;
- c) dorința de concepție în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.

## **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PROLACTINOM ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM**

Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul I.1).

Medicația va fi prescrisă de medicul specialist endocrinolog. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creșterea progresivă a dozelor până la obținerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariția reacțiilor de intoleranță.

Doza inițială este de 0,5 mg (1 comprimat) /săptămână, administrat în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcție de controlul simptomatologiei și al secreției tumorale până la o doză maximă de 4 mg/săptămână administrată în două prize.

Durata tratamentului va fi de minim 1 an în cazul răspunsului terapeutic adecvat.

Tratamentul cabergolinum poate fi întrerupt după minim 2 ani în care valorile prolactinei au fost în mod repetat normale cu condiția ca examenul RMN să constate dispariția completă a adenomului hipofizar; după întreruperea tratamentului se va continua monitorizarea valorilor prolactinei - dacă apar valori patologice se va reface imagistica hipotalamo-hipofizară.

#### IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu cabergolină vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog**, numit mai jos **medic evaluator**.

##### 1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

- A. În primul an de tratament la 3, 6 și 12 luni pentru stabilirea dozei eficace de terapie și monitorizarea reacțiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei și în funcție de caz a celorlalți tropi hipofizari, ecografia utero-ovariană pentru aprecierea funcției reproductive.

Evaluarea imagistică se va face în funcție de dimensiuni și de prezența complicațiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.

B. După stabilirea dozei minime de cabergolină care mențin în limite normale valorile prolactinei serice evaluările hormonale se pot face la intervale de 6 luni, iar cele imagistice la interval de 1 an (cu excepția adenoamelor cu complicații neurooftalmice care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).

##### 2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile inițiale

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile inițiale

C. Criterii de control terapeutic minim:

- Simptomatologie controlată
- Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menținerea lor  $< 2 \times$  normal)
- Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar

##### 3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Menținerea insuficienței gonadice
- Valori ale PRL  $> 2 \times$  normal
- Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar

##### 4. Procedura de avizare a terapiei:

La inițierea terapiei cu cabergolină avizul de principiu al comisiei de la nivelul Casei Județene de Asigurări de Sănătate (CJAS) va fi dat pentru un an de tratament cu doza de 2 mg/săptămână, administrate în câte 2 prize la interval de 3 zile.

A. În funcție de evaluările efectuate la fiecare 3 luni medicul evaluator poate cere CJAS modificarea dozei, atât în sensul creșterii, cât și în sensul scăderii sale, astfel încât să se administreze doza minim eficace

B. Medicul evaluator este obligat să transmită CJAS pentru informare după primele 6 luni de tratament evaluările de la 3 și 6 luni, iar la sfârșitul primului an de tratament evaluările de la 9 luni și 12 luni.

C. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu cabergolină, ineficiența acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de compliance a pacientului la terapie/monitorizare va transmite *imediat* Comisiei CJAS decizia de întrerupere a terapiei.

## **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM**

- Pacienți cu contraindicații la tratamentul cu cabergolinum: pacienții cu valvulopatii moderat-severe demonstrate ecografic înainte de inițierea tratamentului;
- Pacienți cu prolactinoame care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A, B sau C după o perioadă de tratament de 6 luni cu o doză maximă de 4 mg cabergolinum/săptămână;
- Adenoamele hipofizare cu secreție mixtă de GH și PRL care nu au răspuns prin normalizarea valorilor PRL după 6 luni de tratament cu cabergolină în doză maximă de 4 mg/săptămână;
- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepția pacientelor cu macroprolactinoame care au dovedit intoleranță severă la tratamentul cu bromocriptină; tratamentul se va întrerupe în momentul pozitivării testului de sarcină, cabergolina fiind înlocuită cu bromocriptină;
- Apariția reacțiilor adverse la tratament;
- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;
- Hiperprolactinemia la pacientele cu cicluri menstruale normale sau la menopauză, cu condiția să aibă microprolactinom;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare.

**Prescriptori:** medici endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol, iar la recomandarea acestora pot continua prescripția și medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

**COMISIA DE DIABET SI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SANATATII PUBLICE**

**Combinatii**

Menopauza , etapa fiziologica a procesului de sexualizare , a fost definita de Organizatia Mondiala a Sanatatii ca fiind acel moment in timp in care apare oprirea definitiva a menstruelor ca urmare a pierderii activitatii foliculare ovariene; este practic un diagnostic retrospectiv , confirmat conventional dupa un an de amenoree, iar o valoare a FSH peste 40 mUI/ml este diagnostica. Varsta medie de instalare se situeaza la 50 de ani, variabila in functie de factori multipli, desi simptomele ce reflecta declinul activitatii ovariene incep de obicei cu 5 ani anterior menopauzei.

Simptomatologia menopauzei consta in amenoree secundara definitiva, manifestari vaso-motorii , modificari involutive si de troficitate la nivelul pielii, mucoaselor, sanului si aparatului urinar, diminuarea masei osoase cu aparitia osteoporozei, boli cardio-vasculare, modificari psihice si alte fenomene asociate.

Obiectivele terapiei constau in ameliorarea sau amendarea fenomenelor vegetative, magnitudinea raspunsului fiind direct proportionala cu doza agentului terapeutic utilizat, ameliorarea simptomelor determinate de fenomenele de atrofie si preventia / tratarea osteoporozei si reducerea riscului de fractura.

Terapia cu preparate estrogenice constituie cel mai eficient tratament pentru simptomatologia de tip vasomotor; se pot utiliza in acest scop toate formele de preparate estrogenice si pe orice cale de administrare.

In cazul simptomelor vulvo-vaginale sau urinare, terapia locala este cea mai potrivita; sunt disponibile creme sau ovule cu estrogeni care au un grad de absorbtie sistemica insa aceasta este de aproximativ o patrime din cel care corespunde administrarii orale a unei doze similare.

De asemenea, administrarea estrogenilor scade in mod cert turnoverul osos si previne pierderea de masa osoasa, reducand riscul de osteoporoza si de fractura.

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU AGENTI TERAPEUTICI ESTROGENICI – REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate****1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu agenti terapeutici estrogenici – regimuri terapeutice combinate**

- A. Paciente cu menopauza timpurie ( sub 40 de ani ) indusa chirurgical, medicamentos sau radic;
- B. Femeia in perioada de postmenopauza care survine unei menopauze normal instalate in primii 5 ani dupa instalare pentru :

- tratarea simptomelor vaso-motorii moderate/severe asociate menopauzei care nu raspund la alte tipuri de terapie;
- simptome moderate /severe de atrofie vulvo-vaginala; se utilizeaza preparate intravaginale daca tratamentul este tintit pentru simptome vulvo-vaginale;
- preventia osteoporozei de postmenopauza ; daca indicatia este strict doar pentru osteoporoza se utilizeaza preparatele nonestrogenice.

**2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu agenti terapeutici estrogenici – regimuri terapeutice combinate**

**( evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

- A. anamneza si examen clinic;
- B. examen ginecologic;
- C. investigatii paraclinice :
- examene biochimice incluzand obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic;
- examen Babes- Papanicolau;

- mamografie bilaterală;
- evaluarea densității minerale osoase – examen DXA – în prezența factorilor de risc pentru osteoporoză sau la cele cu fracturi de fragilitate .
- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală;
- investigarea tulburărilor de coagulare .

**3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu agenți terapeutici estrogenici – regimuri terapeutice combinate:**

- determinarea nivelului de FSH; o valoare peste 40 mUI/ml este diagnostică pentru menopauză; o valoare de peste 10-12 mUI/ml în ziua 3 a ciclului menstrual la femei în perimenopauză indică o rezerva ovariană diminuată.
- consult cardiologic cu EKG.

**II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI – REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei cu menopauză precoce de diverse cauze ) și de intensitatea simptomelor vasomotorii, la pacientele fără răspuns la terapiile alternative nonestrogenice.

**III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI – REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate**

Tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici – terapia combinată se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic (a se vedea punctul I.1). medicația va fi prescrisă de medicul specialist endocrinolog. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Când se folosește terapia combinată , medicul poate opta pentru administrarea secvențială sau continuă a progestativului; cea mai obișnuită schema terapeutică este cea *secvențială* de imitare a secreției și a raportului estro-progesteronic normal , care constă în administrarea a 0.625 mg de Estrogeni Conjugati sau Estradiol micronizat sau valerat 1mg ( sau doze echivalente din alți produși ) cu Medroxiprogesteron acetat 5mg 14 zile/lună. Se mai pot administra în același regim de 14 zile/lună – Progesteron micronizat 200mg/zi sau Norethindronul 0.7mg/zi.

Regimurile terapeutice *continue* constau în administrarea zilnică a unei combinații estro-progestative fără pauză caracteristică regimurilor secvențiale. Dozele de estrogeni sunt aceleași cu cele menționate anterior , în timp ce administrarea continuă a progestativelor permite și utilizarea unor doze mai mici ( 2.5mg Medroxiprogesteron, 100mg Progesteron micronizat, 0.35 mg Norethindrone, Ciproteron acetat 1mg ). Beneficiul major al acestui tip de administrare este absența sângerărilor lunare, datorită atrofiei endometriale indusă de efectul continuu al progesteronului.

**IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI – REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu agenți terapeutici estrogenici vor fi efectuate de un *medic specialist endocrinolog*.

**Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):**

- clinică – în cazul tulburărilor vaso-motorii – prima vizită la 3 luni , apoi bianual;



- examen ginecologic – bianual;
- examene de laborator - examene biochimice incluzand obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic – initial la 3 luni , apoi bianual;
- DXA in cazul osteoporozei – la minim 2 ani de tratament;
- mamografie bilaterala – anual;
- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală – bianual.
- examen Babes- Papanicolau – anual.

### **2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

- ameliorarea tulburărilor de tip vasomotor și de troficitate

### **3. Criterii de ineficiență terapeutică:**

- menținerea simptomatologiei de tip vegetativ și atrofic
- scăderea densității minerale osoase sau apariția de fracturi de fragilitate

## **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENTI TERAPEUTICI ESTROGENICI – REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate**

- Pacienți cu contraindicații la tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici :
  - cancer de sân prezent, trecut, suspect;
  - alte boli maligne estrogen-sensibile cunoscute/suspecte;
  - sangerare genitală nediagnosticată;
  - hiperplazie endometrială netratată;
  - trombo-embolism venos – tromboza venoasă sau embolie pulmonară sau AHC de boli trombo-embolice;
  - boala trombo-embolică arterială recentă sau activă – angina, infarct miocardic;
  - HTA netratată;
  - Boala hepatică activă;
  - Dislipidemie severă;
  - Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau excipienți;
  - Porfirie cutană tardă.
  - Litiaza biliară – poate fi agravată de terapie;
  - Migrena cu aură.
- Paciente la mai mult de 5 ani de la instalarea menopauzei.
- Durata terapiei peste 5 ani .
- Intervențiile chirurgicale , mai ales cele care presupun o imobilizare prelungită necesită întreruperea terapiei cu 4 săptămâni anterior intervenției.
- Apariția reacțiilor adverse la tratament;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare .

**Prescriptori:** Medici endocrinologi și ginecologi, cu respectarea protocolului actual

**COMISIA DE DIABET SI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SANATATII PUBLICE**

## **I. Definitia afectiunii:**

**Infertilitate:** absenta conceptiei dupa un an de raporturi sexuale neprotejate.

Aceasta limita se bazeaza pe constatarea faptului ca rata fecunditatii lunare in populatia generala este de 15 -20%, iar in decursul unui an se asteapta ca 86-94% dintre cupluri sa obtina o sarcina.

## **INDICATII ALE ADMINISTRARII DE GONADOTROPI IN FUNCTIE DE CLASIFICAREA DISFUNCTIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfunctii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fara productie de estrogeni endogeni. Nivel de prolactina normal. Nivel

FSH scazut, nivel LH scazut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicatie terapeutica: administrarea de prima intentie de FSH si LH

**OMS Grup II:** Disfunctii hipotalamo-hipofizare, disfunctii ale ciclului menstrual, deficiente ale fazei luteale. Productie endogena de estrogeni adecvata. Nivel de prolactina normal. Nivele de FSH normal sau scazut.

Indicatie terapeutica: Administrarea de FSH este indicata daca nu raspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

## **II. Stadializarea afectiunii:**

Afectiune cronica

### **Indicatiile tratamentului:**

1. Disfunctii ovulatorii:

- Oligoovulatia (ovulatii rare, neregulate)
- Anovulatia (ovulatie absenta, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficiente ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauza neexplicata

3. Stimularea dezvoltarii foliculare la femei cu deficit sever de FSH si LH. Administrarea concomitenta de FSH si LH, tratament de prima intentie.

## **III. Criterii de includere** (varsta, sex, parametri clinico-paraclinici etc)

- Varsta: minima 18 ani
- Sex: feminin si masculin

### **Parametri clinico-paraclinici:**

- Absenta afectiunilor care contraindica sarcina
- Absenta infectiilor genitale acute in momentul inceperii tratamentului
- Frotiu Papanicolau – normal
- Culturi sterile din col si sperma partenerului
- Uter si cel putin o trompa permeabile

- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

#### **IV. Tratament** (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

##### Femei care nu au ovulație și au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruație deloc

Follitropinum alfa se administrează zilnic. Dacă există ciclu menstrual, tratamentul trebuie să înceapă în primele 7 zile ale ciclului.

Un protocol obișnuit începe cu 75 – 150 UI FSH în fiecare zi. Aceste doze pot fi crescute cu 37,5 – 75 UI la 7 sau, mai bine, la 14 zile, dacă este necesar, pentru a obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 225 UI FSH. Dacă nu se va observa un răspuns după 4 săptămâni de tratament, acest ciclu trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se va prescrie un tratament cu doze inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când a fost obținut un răspuns optim, se administrează o singură injecție cu alt medicament (hCG) la 24 – 48 ore după ultima injecție cu follitropinum alfa. Se recomandă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, se întrerupe tratamentul și nu se mai administrează hCG. Pentru ciclul următor se va prescrie o doză mai mică decât în ciclul anterior.

##### Femei care nu au ovulație, nu au menstruație deloc și au fost diagnosticate cu deficit de FSH/LH

Follitropinum alfa se administrează zilnic simultan cu lutropina alfa injectabilă. Un protocol comun de administrare începe cu 75 – 150 UI lutropina alfa împreună cu 75 UI de lutropina alfa.

În funcție de răspunsul individual, se poate crește doza de Follitropinum alfa cu 37,5 – 75 UI la un interval de 7 – 14 zile.

Dacă nu se observă un răspuns ovarian, ciclul trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se poate prescrie un tratament care să înceapă cu o doză mai mare de follitropinum alfa decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obținut, trebuie administrată o singură injecție de hCG la 24 – 48 ore după ultima injecție de follitropinum alfa și lutropina alfa. Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit și hCG nu se va mai administra. Tratamentul poate reîncepe în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât în cel precedent

##### Bărbați infertili cu deficite hormonale

Follitropinum alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinație cu hCG timp de minimum 4 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puțin 18 luni.

#### **SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA FEMEI:**

1. Administrare de FSH 75 -150 UI în zilelele: 3,4,5,6,7 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginala în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)

##### ***In cazul unui raspuns prezent:***

3. Se mentine doza de 75-150 UI FSH in zilele 8,9 ale ciclului

4. Monitorizare: ecografie transvaginala in ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

5. Administrare hCG 5000 – 10000 UI in ziua a 10 a ciclului

***In cazul unui raspuns absent:***

Se creste doza de FSH cu 37,5 - 75 UI in zilele 8,9,10 ale ciclului

***In cazul unui raspuns prezent:***

Monitorizare: ecografie transvaginala in ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

Administrare hCG 5000 – 10000 UI in ziua a 11 a ciclului

***In cazul unui raspuns absent:***

Se creste doza de FSH cu 37,5 - 75 UI in zilele 11,12,13 ale ciclului

***In cazul unui raspuns prezent:***

Monitorizare: ecografie transvaginala in ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

Administrare hCG 5000 – 10000 UI in ziua a 15 a ciclului

***In cazul unui raspuns absent:***

**Poate fi acceptata extinderea duratei de tratament in orice ciclu pana la 4 saptamani.**

Daca nu s-a obtinut un raspuns optim, tratamentul poate fi intrerupt.

Tratamentul trebuie reinceptut in ciclul urmator cu o doza mai mare de FSH.

**In cazul obtinerii unui raspuns excesiv:**

Tratamentul trebuie oprit, ne se mai administreaza hCG.

Tratamentul trebuie reinceptut in ciclul urmator la o doza de FSH mai mica decat cel anterior

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

**Parametrii clinici:**

**Evaluarea cuplului:**

***a. Anamneza ambilor parteneri:***

1.Varsta, greutate, stare civila, durata infertilitatii, metode de contraceptie utilizate si durata de timp, stil de viata (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slabire), obiceiuri alimentare, conditie fizica, animale de casa, riscuri legate de profesie, expunere la radiatii sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afectiuni genetice, afectiuni maligne

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare si evolutia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infectii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vietii sexuale

(disfunctii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secretie de mucus, conizatie, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree, etc), alergii, boli cu transmitere sexuala, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculara, varicocel, boli infectioase si vaccinari.

4. Anamneza specifica partenerului masculin: ocupatia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infectii (orhite, epididimite, tuberculoza, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotina), functia sexuala (frecventa coitului, erectie/ejaculare)

*b. Depistarea factorilor de risc care reduc sansele de succes ale tratamentului*

*c. Depistarea aparitiei situatiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament*

### **Parametrii paraclinici:**

1. Investigatii paraclinice ce trebuiesc efectuate inaintea inceperii tratamentului:

### **INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

#### **A. Investigatii generale:**

Examen clinic general: inaltime, greutate, palpare sani, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucograma

Grupa sanguina

Screening pentru Hepatita B si HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie dupa varsta de 35-40 ani

Testarea imunitatii la rubeola, eventual varicela

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol in ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulatiei

Ecografie genitla

#### **B. Investigatii suplimentare in functie de patologia individuala:**

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testari: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparoscopie

Investigatii imunologice

Investigatii genetice

Biopsie de endometru in ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici in sange sau secretie vaginala

## **INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN**

### **MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:**

#### **A. Ecografie transvaginala**

**Periodicitate:** in ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomanda monitorizare ecografica zilnica la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Cand foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administreaza hCG sau r- hCG, pentru declansarea ovulatiei
- Se recomanda raport sexual la 24 si 48 ore dupa administrarea de hCG

\* Ecografia transvaginala este suficienta pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament in 88% din cazuri

Se urmareste ecografic:

a. evaluarea dezvoltarii endometrului ( se estimeaza o grosime minima de 8 mm la momentul ovulatiei)

b. evaluarea numarului si marimii foliculilor ovarieni

#### **2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol in ziua 2, 7 si 14: se estimeaza 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv
- Dozare de Progesteron in ziua 21-23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650-3300 pmol/l)

#### **Analize hormonale suplimentare:**

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar in ziua 8-9 (daca LH > 10 UI/l sansa de succes este redusa)
- Temperatura bazala

### **EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANA:**

Estradiolul plasmatic normal > 1100 pmol/l (250-300 pg/ml)  
daca > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) exista **risc de hiperstimulare**

Prezenta mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

### **SCADEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANA:**

- reducerea dozei de FSH
- amanarea administrarii de hCG (coasting)
- anularea ciclului inainte de administrarea de hCG, daca exista peste 3 foliculi cu diametru mai mare de

16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau daca nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomanda inlocuirea hCG cu Progesteron pentru sustinerea luteala)

- se poate face reductie foliculara

## **EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANA:**

**Debut:** imediat postovulator

### **Forma usoara:**

- discomfort abdominal
- crestere in greutate
- distensie abdominala usoara
- ovare de 5-8 cm diametru

### **Conduita terapeutica:**

- *tratament conservator, simptomatic, ambulator*
- *hidratare, masurarea greutatii si urmarirea diurezei*
- *evitarea eforturilor si a raportului sexual*
- *administrare de analgetice orale*

### **Forma medie:**

- greata, voma, durere abdominala
- dispnee
- distensie abdominala, ascita moderata
- ovare <12 cm diametru

### **Conduita terapeutica:**

- *tratament conservator, simptomatic, ambulator*
- *hidratare, masurarea greutatii si urmarirea diurezei*
- *evitarea eforturilor si a raportului sexual*
- *administrare de analgetice orale*

### **Forma severa:**

- ascita, hidotorax, distensie abdominala marcata
- hemoconcentratie, hipovolemie, oligurie
- insuficienta renala, tromboembolism, ruptura ovariana

### **Conduita terapeutica:**

- *spitalizare, monitorizare clinica si paraclinica*
- *reechilibrare hidroelectrolitica*

- *administrare de albumina si heparina*
- *prudenta deosebita in administrarea de diuretice*
- *paracenteza, toracocenteza*

### **3. Criterii de eficienta a tratamentului (criterii de maturare foliculara):**

Foliculul dominant > 17 mm sau 2-3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/ folicul

### **4. Factori de risc:**

- varsta tanara
- masa corporala redusa
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescatoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numerosi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 -14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariana

## **VI. Criterii de excludere din tratament:**

### **1. Reactii adverse:**

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienti

Sindrom de Hiperstimulare Ovariana

### **2.Co-morbiditati:**

- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori ale hipotalamusului si hipofizei
- cresterea dimensiunilor ovarului sau aparitia chisturilor nedatorata bolii ovariene polichistice
- hemoragii in sfera genitla de etiologie necunoscuta
- malformatii incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina
- insuficienta primara ovariana

### **3.Sarcina si alaptarea**

### **4.Menopauza**

**VII. Reluare tratament (conditii)** – doar pentru afectiunile in care exista prescriere pe o durata de timp limitata



In cazul lipsei de raspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui raspuns excesiv sau a intreruperii tratamentului de catre medicul specialist in cazul aparitiei unei reactii adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la urmatorul ciclu de tratament.

Numarul de cicluri de tratament este stabilit de catre medicul specialist in functie de raspunsul individual al pacientei.

### **VIII. Prescriptori**

Medici specialisti ginecologi si endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Nationale de Asigurari de Sanatate.

## **COMISIA DE OBSTETRICA-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SANATATII PUBLICE**

## I. Definitia afectiunii

Infertilitate: absenta conceptiei dupa un an de raporturi sexuale neprotejate.

Aceasta limita se bazeaza pe constatarea faptului ca rata fecunditatii lunare in populatia generala este de 15 -20%, iar in decursul unui an se asteapta ca 86-94% dintre cupluri sa obtina o sarcina.

## II. Tip de tratament

Inseminare Intrauterina cu Stimulare Ovariana

## III. Criterii de includere (varsta, sex, parametri clinico-paraclinici etc)

**Conditia esentiala – integritate anatomica si functionala a trompelor uterine.**

**Ganirelixum se foloseste impreuna cu FSH – hormon foliculostimulant uman recombinant pentru prevenirea descarcarii premature de hormon luteinizant (LH) la femeile la care se efectueaza stimularea ovariana.**

Infertilitate neexplicata

Infertilitate datorate ostilitatii cervicale

Endometrioza usoara

Infertilitate datorata anticorpilor antispermatici

## IV. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

Ganirelixum este folosit pentru a preveni varful secretor ( descarcarea prematura de LH) la pacientele la care se efectueaza stimularea ovariana. **Stimularea ovariana cu FSH poate incepe in ziua 2 a sau a 3-a a ciclului. Ganirelixum (0.25 mg) se injecteaza subcutanat o data pe zi, incepand cu ziua a 6-a a administrarii de FSH.**

Inceperea administrarii de ganirelixum poate fi amanata in absenta maturarii foliculare, totusi experienta clinica se bazeaza pe inceperea tratamentului cu ganirelixum in ziua a 6-a administrarii de FSH. Ganirelixum si FSH trebuie administrate aproximativ in acelasi timp. Cu toate acestea, produsele nu trebuie amestecate si folosite locuri diferite de injectare.

**Ajustarile dozei de FSH trebuie sa se faca pe baza numarului si marimii de foliculi in curs de maturare, si nu bazat pe valorile estradiolului circulant.**

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat pina in ziua in care sunt prezenti suficieni foliculii de marime adecvata. Maturarea foliculara finala poate fi indusa prin administrare de gonadotropina corionica umana. Din cauza timpului de injumatatire a produsului ganirelixum, intervalul dintre 2 injectii precum si intervalul intre ultima injectie si injectia de hCG nu trebuie sa depaseasca 30 de ore, astfel poate aparea o descarcare prematura de LH. Prin urmare, atunci cand se injecteaza ganirelixum dimineata, tratamentul trebuie continuat de-a lungul perioadei cu gonadotropina, inclusiv in ziua declansarii ovulatiei. Cand se injecteaza

ganirelixum dupa masa, ultima injectie trebuie administrata in dupa amiaza anterioara zilei declansarii ovulatiei.

## **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

***Recomandam o doza de 5 fiole/luna, cu posibilitatea compensarii a 3 cicluri lunare***

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat pina in ziua in care sunt prezenti suficienti foliculului de marime adecvata. Maturarea foliculara finala poate fi indusa prin administrare de gonadotropina corionica umana.

## **VI. Criterii de excludere din tratament :**

Hipersensibilitate la substanta activa.

Tumori de ovar

Hemoragii vaginale nediagnosticate

Insuficienta ovariana primara

Chisturi ovariene sau ovare marite, fara legatura cu boala ovarelor polichisice

Malformatii ale organelor genitale incompatibile cu sarcina

Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.

Hipersensibilitate la substanta activa sau la oricare dintre excipienti

Hipersensibilitate de hormonul GnRH

Insuficienta moderata sau severa a functiei hepatice

Sarcina sau alaptare.

### **- Co-morbiditati:**

#### **Reactii adverse:**

Ganirelixum poate provoca o reactie cutanata locala la locul injectarii ( in principal eritem, cu sau fara edem).

In studii clinice, la o ora dupa injectare, incidenta a cel putin o reactie locala cutanata, moderata sau severa, pe ciclu de tratament, a fost de 12% la pacientele tratate cu ganirelixum si 25% la pacientele tratate cu un agonist de GnRH administrat subcutanat. Reactiile locale dispar in general in 4 ore dupa administrare. Starea de rau a fost raportata la 0.3% din pacienti.

#### **Profil Non-responder :**

Varsta > 40 ani

Istoric de raspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus , volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua 3 a cm( peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibină B ( sub 45 PG/MI)

Nivel scăzut de AMH – anticorpi antimulerieni ( 0.2 – 0.5ng/ml)

**Non-compliant :**

**Nu este cazul.**

**VII. Reluare tratament (condiții) – doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată**

4 cicluri de tratament

**VIII. Prescriptori**

Medicii specialiști ginecologi cu competență în tratamentul infertilității. Tratamentul necesită aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Județene de Asigurări de Sănătate.

**COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE**

**I. Definitia afectiunii**

Indicații Mirena: menoragie idiopatică

**II. Stadializarea afectiunii**

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum este recomandat în cazul în care cavitatea uterină nu este deformată, astfel încât inserția sistemului intrauterin să se facă în condiții optime iar posibilitatea expulziei sistemului să fie diminuată la minimum.

**III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**

Femei cu menoragie idiopatică: femei care prezintă sângerări menstruale funcționale care depășesc 80 de ml cantitativ și 7 zile ca durată.

**IV. Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum necesită o singură administrare la 5 ani. Acesta eliberează în mod constant din rezervorul de pe brațul vertical al sistemului intrauterin 20 micrograme de levonorgestrelum, care asigură timp de cinci ani efectul terapeutic antimenoragie.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

Menoragia se poate monitoriza prin numărul de tampoane utilizate (un tampon normal reține 5 ml sânge) și prin nivelurile hemoglobinei serice la intervale de 3 – 4 luni.

**VI. Criterii de excludere din tratament :****- Reactii adverse:**

Reacțiile adverse sunt mai dese în timpul primei luni de la inserare și se răresc cu timpul. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt tulburările menstruale. Următoarele reacții adverse raportate în ordinea frecvenței au fost: cefalee (rar migrenă), dureri în etajul abdominal inferior, dureri de spate, afectări cutanate (de exemplu, acnee, rash și prurit), secreții vaginale, dureri ale sânilor, vaginite, depresii sau alte modificări ale dispoziției, greață și edeme. Ocazional s-au raportat alte reacții adverse: creștere în greutate, alopecie sau seboree, hirsutism, meteorism. Reacții adverse similare au fost raportate când sistemul intrauterin cu levonorgestrelum a fost folosit pentru terapia de substituție hormonală în combinație cu preparate estrogenice.

Cele mai frecvente reacții adverse la sistemul intrauterin cu levonorgestrelum constau în modificări ale sângerării menstruale cum sunt: mici sângerări, scurtarea sau prelungirea

perioadei menstruale, sângerări neregulate, oligomenoree, amenoree, hemoragii abundente, dureri de spate și dismenoree.

Media zilelor cu sângerări mici scade gradat de la 9 la 4 zile în timpul primelor 6 luni de folosire. Procentajul femeilor care prezintă sângerare prelungită (>8 zile) scade de la 20 % la 3 % în timpul primelor 3 luni de utilizare. În studiile clinice, în timpul primului an de utilizare, 17 % dintre femei au prezentat amenoree cu durată de cel puțin 3 luni.

Când este folosit în combinație cu terapia de substituție hormonală cu preparate estrogenice, pacientele aflate în perioada de instalare a menopauzei prezintă sângerări mici sau neregulate în primele luni de tratament. Sângerările scad în intensitate devenind minime în timpul primului an și 30 – 60 % din paciente nu prezintă deloc sângerări.

În cazul eșecului tratamentului contraceptiv, se poate instala o sarcină ectopică. Afecțiuni inflamatorii pelvine, care pot fi grave, pot să apară la pacientele care utilizează sistemul intrauterin cu levonorgestrelum, dar incidența acestora este mică. Dispozitivul sau părți din el pot perfora peretele uterin. Se pot dezvolta foliculi măriți (chisturi ovariene funcționale), care pot fi diagnosticați la aproximativ 12% din femeile care folosesc sistemul intrauterine cu levonorgestrelum.

#### **- Co-morbidități/Contraindicații**

Hipersensibilitate la levonorgestrelum sau la oricare dintre componentii produsului; sarcină sau suspiciune de sarcină; afecțiuni inflamatorii pelvine acute sau cronice; infecții ale tractului genital inferior; endometrită postpartum; avort septic în ultimele 3 luni; cervicită; displazie cervicală; cancer cervical sau uterin; hemoragie uterină de etiologie nedagnosticată; anomalii uterine congenitale sau dobândite incluzând fibroame care deformează cavitatea uterină; condiții asociate cu creșterea sensibilității la infecții; afecțiuni hepatice acute sau tumori hepatice.

#### **- Non-responder**

- Nu este cazul

#### **- Non-compliant**

- Vedeți reacții adverse

### **VII. Reluare tratament (conditii) – doar pentru afecțiunile în care exista prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)**

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum se administrează o dată la cinci ani. Se poate repeta inserția imediat după extragerea celui anterior.

### **VIII. Prescriptori**

Medicul specialist de obstetrică – ginecologie, cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Județene de Asigurări de Sănătate.

## **I. Definitia afectiunii:**

**Infertilitate:** absenta conceptiei dupa un an de raporturi sexuale neprotejate.

Aceasta limita se bazeaza pe constatarea faptului ca rata fecunditatii lunare in populatia generala este de 15 -20%, iar in decursul unui an se asteapta ca 86-94% dintre cupluri sa obtina o sarcina.

### **Indicatii ale stimulatii ovariene in infertilitate:**

#### 1. Disfunctii ovulatorii:

- Oligoovulatia (ovulatii rare, neregulate)
- Anovulatia (ovulatie absenta, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficiente ale fazei luteale

#### 2. Infertilitate de cauza neexplicata

3. Stimularea dezvoltarii foliculare la femei cu deficit de FSH si LH. Administrarea concomitenta de FSH si LH, tratament de prima intentie.

### **INDICATII DE ADMINISTRARE DE GONADOTROPI IN FUNCTIE DE CLASIFICAREA DISFUNCTIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfunctii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fara productie de estrogeni endogeni. Nivel de prolactina normal. Nivel

FSH scazut, nivel LH scazut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicatie terapeutica: administrarea de prima intentie de FSH si LH

**OMS Grup II:** Disfunctii hipotalamo-hipofizare, disfunctii ale ciclului menstrual, deficiente ale fazei luteale. Productie endogena de estrogeni adecvata. Nivel de prolactina normal. Nivele de FSH normal sau scazut.

Indicatie terapeutica: Administrarea de FSH este indicata daca nu raspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

## **II. Stadializarea afectiunii:**

Afectiune cronica

### **Indicatiile tratamentului:**

Lutropina alfa, în asociere cu hormon foliculostimulant (FSH), este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficiențe de LH și FSH.

## **III. Criterii de includere** (varsta, sex, parametri clinico-paraclinici etc)

- Varsta: minima 18 ani
- Sex: feminin

### **Parametri clinico-paraclinici:**

- Absenta afectiunilor care contraindica sarcina
- Absenta infectiilor genitale acute in momentul inceperii tratamentului
- Frotiu Papanicolaou – normal

- Culturi sterile din col si sperma partenerului
- Uter si cel putin o trompa permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

#### **IV. Tratament** (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

La femeile cu deficiență de LH și FSH, obiectivul tratamentului cu lutropina alfa în asociere cu FSH este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină umană corionică (hCG). Lutropina alfa trebuie administrată sub forma unor injecții zilnice, concomitent cu FSH. Pentru această indicație, toată experiența clinică de până acum cu lutropina alfa a fost obținută în administrare concomitentă cu folitropină alfa.

Lutropina alfa se administrează subcutanat. Pulberea trebuie reconstituită imediat înainte de administrare, prin dizolvare cu solvent.

Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, prin măsurarea dimensiunilor foliculului prin ecografie și a răspunsului estrogenic. Regimul terapeutic recomandat începe cu 75 UI lutropină alfa (un flacon) zilnic, împreună cu 75 – 150 UI FSH.

Dacă se consideră adecvată creșterea dozei de FSH, doza trebuie ajustată preferabil, la intervale de 7 – 14 zile, prin creșteri de 37,5 – 75 UI. Este posibilă extinderea duratei stimulării în orice ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obținerea răspunsului optim, după 24 – 48 ore de la ultima injecție cu lutropina alfa și FSH trebuie administrată o injecție unică cu 5000-10000 UI hCG. Se recomandă ca pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Deoarece lipsa substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate duce la o insuficiență prematură a corpului galben, poate fi luată în considerare și susținerea fazei luteale.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie întrerupt, iar hCG nu se va administra. În ciclul următor, tratamentul trebuie reînceput cu o doză mai mică de FSH decât în ciclul anterior.

#### **SCHEMA DE TRATAMENT CU LUTROPINA ALFA**

1. Administrare de FSH 75 -150 UI si 75 UI lutropina alfa in zilelele: 3,4,5,6,7 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginala in ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)

##### ***In cazul unui raspuns prezent:***

3. Se mentine doza de 75-150 UI FSH si 75 UI lutropina alfa in zilelele 8,9 ale ciclului
4. Monitorizare: ecografie transvaginala in ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)
5. Administrare hCG 5000 – 10000 UI in ziua a 10 a ciclului

##### ***In cazul unui raspuns absent:***

Se creste doza de FSH cu 37,5 - 75 UI si se mentine doza de 75 UI de lutropina alfa in zilele 8,9,10 ale ciclului

##### ***In cazul unui raspuns prezent:***

Monitorizare: ecografie transvaginala in ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)



Administrare hCG 5000 – 10000 UI in ziua a 11 a ciclului

***In cazul unui raspuns absent:***

Se creste doza de FSH cu 37,5 - 75 UI si se mentine doza de 75 UI de lutropina alfa in zilele 11,12,13 ale ciclului

***In cazul unui raspuns prezent:***

Monitorizare: ecografie transvaginala in ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

Administrare hCG 5000 – 10000 UI in ziua a 15 a ciclului

***In cazul unui raspuns absent:***

**Poate fi acceptata extinderea duratei de tratament in orice ciclu pana la 5 saptamani.**

Daca nu s-a obtinut un raspuns optim, tratamentul poate fi intrerupt.

Tratamentul trebuie reinceptut in ciclul urmator cu o doza mai mare de FSH.

**In cazul obtinerii unui raspuns excesiv:**

Tratamentul trebuie oprit, ne se mai administreaza hCG.

Tratamentul trebuie reinceptut in ciclul urmator la o doza de FSH mai mica decat cel anterior

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

**Parametrii clinici:**

**Evaluarea cuplului:**

***a. Anamneza ambilor parteneri:***

1.Varsta, greutate, stare civila, durata infertilitatii, metode de contraceptie utilizate si durata de timp, stil de viata (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slabire), obiceiuri alimentare, conditie fizica, animale de casa, riscuri legate de profesie, expunere la radiatii sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afectiuni genetice, afectiuni maligne

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare si evolutia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infectii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vietii sexuale (disfunctii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secretie de mucus, conizatie, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree, etc), alergii, boli cu transmitere sexuala, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculara, varicocel, boli infectioase si vaccinari.

4. Anamneza specifica partenerului masculin: ocupatia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infectii (orhite, epididimite, tuberculoza, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotina), functia sexuala (frecventa coitului, erectie/ejaculare)

***b. Depistarea factorilor de risc care reduc sansele de succes ale tratamentului***

***c. Depistarea aparitiei situatiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament***

**Parametrii paraclinici:**

1. Investigatii paraclinice ce trebuiesc efectuate inaintea inceperii tratamentului:

**INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ****A. Investigatii generale:**

Examen clinic general: inaltime, greutate, palpare sani, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucograma

Grupa sanguina

Screening pentru Hepatita B si HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie dupa varsta de 35-40 ani

Testarea imunitatii la rubeola, eventual varicela

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol in ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulatiei

Ecografie genitila

**B. Investigatii suplimentare in functie de patologia individuala:**

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testari: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparoscopie

Investigatii imunologice

Investigatii genetice

Biopsie de endometru in ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici in sange sau secretie vaginala

**INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN****MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:****A. Ecografie transvaginala**

**Periodicitate:** in ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomanda monitorizare ecografica zilnica la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Cand foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administreaza hCG sau r- hCG pentru declansarea ovulatiei
- Se recomanda raport sexual la 24 si 48 ore dupa administrarea de hCG

\* Ecografia transvaginala este suficienta pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament in 88% din cazuri

### **Se urmareste ecografic:**

- a. evaluarea dezvoltarii endometrului (se estimeaza o grosime minima de 8 mm la momentul ovulatiei)
- b. evaluarea numarului si marimii foliculilor ovarieni:

### **2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol in ziua 2, 7 si 14: se estimeaza 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv
- Dozare de Progesteron in ziua 21-23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650-3300 pmol/l)

### **Analize hormonale suplimentare:**

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar in ziua 8-9 (daca LH > 10 UI/l sansa de succes este redusa)
- Temperatura bazala

### **EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANA:**

Estradiolul plasmatic normal > 1100 pmol/l (250-300 pg/ml)  
daca > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) exista **risc de hiperstimulare**

Prezenta mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

### **SCADEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANA:**

- reducerea dozei de FSH
- amanarea administrarii de hCG (coasting)
- anularea ciclului inainte de administrarea de hCG, daca exista peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau daca nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomanda inlocuirea hCG cu Progesteron pentru sustinerea luteala)
- se poate face reductie foliculara

### **EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANA:**

**Debut:** imediat postovulator

### **Forma usoara:**

- discomfort abdominal
- crestere in greutate
- distensie abdominala usoara
- ovare de 5-8 cm diametru

### **Conduita terapeutica:**

- *tratament conservator, simptomatic, ambulator*
- *hidratare, masurarea greutatii si urmarirea diurezei*

- *evitarea eforturilor si a raportului sexual*
- *administrare de analgetice orale*

**Forma medie:**

- greata, voma, durere abdominala
- dispnee
- distensie abdominala, ascita moderata
- ovare <12 cm diametru

**Conduita terapeutica:**

- *tratament conservator, simptomatic, ambulator*
- *hidratare, masurarea greutatii si urmarirea diurezei*
- *evitarea eforturilor si a raportului sexual*
- *administrare de analgetice orale*

**Forma severa:**

- ascita, hidrotorax, distensie abdominala marcata
- hemoconcentratie, hipovolemie, oligurie
- insuficienta renala, tromboembolism, ruptura ovariana

**Conduita terapeutica:**

- *spitalizare, monitorizare clinica si paraclinica*
- *reechilibrare hidroelectrolitica*
- *administrare de albumina si heparina*
- *prudenta deosebita in administrarea de diuretice*
- *paracenteza, toracocenteza*

**3. Criterii de eficienta a tratamentului (criterii de maturare foliculara):**

Foliculul dominant > 17 mm sau 2-3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/ folicul

**4. Factori de risc:**

- varsta tanara
- masa corporala redusa
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescatoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numerosi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 -14 mm

- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariana

## **VI. Criterii de excludere din tratament:**

### **1. Reactii adverse:**

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienti

Sindrom de Hiperstimulare Ovariana

### **2.Co-morbiditati:**

- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori active, netratate ale hipotalamusului si hipofizei
- cresterea dimensiunilor ovarului sau aparitia chisturilor nedatorata bolii ovarelor polichistice
- hemoragii in sfera genitla de etiologie necunoscuta
- malformatii incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina

### **3.Sarcina si alaptarea**

### **4.Menopauza**

**VII. Reluare tratament (conditii)** – doar pentru afectiunile in care exista prescriere pe o durata de timp limitata

In cazul lipsei de raspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui raspuns excesiv sau a intreruperii tratamentului de catre medicul specialist in cazul aparitiei unei reactii adverse, tratamentul cu lutropin alfa este reluat la urmatorul ciclu de tratament.

Numarul de cicluri de tratament este stabilit de catre medicul specialist in functie de raspunsul individual al pacientei.

## **VIII. Prescriptori**

Medici specialisti ginecologi si endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Nationale de Asigurari de Sanatate.

**COMISIA DE OBSTETRICA-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SANATATII PUBLICE**

## DCI: TIBOLONUM

Menopauza reprezinta incetarea ciclurilor menstruale si simptomatologia ei este consecinta deficitului estrogenic prin declinul functiei hormonale ovariene.

Varsta de aparitie a menopauzei este de 47 -55 ani (in medie 51 de ani).

Simptomatologia menopauzei cuprinde:

- simptome vasomotorii (apar la cca 75% dintre femei): valuri de caldura, palpitatii, tulburari de somn, cefalee
- simptome neuropsihice: astenie, iritabilitate, depresie, dificultate de concentrare
- simptome urogenitale: uscaciune vaginala, dispareunie, scaderea libido, infectii recurente de tract urinar, incontinenta urinara
- simptome cardiovasculare: cresterea incidentei bolii coronariene, alterarea profilului lipidic cu cresterea colesterolului total si a LDL colesterolului si scaderea HDL cholesterol
- osteoporoza si fracturi de fragilitate

Cel mai important factor de risc pentru pierderea de masa osoasa este menopauza care prin deficitul estrogenic duce la cresterea resorbtiei osoase; femeile pierd in cursul vietii cca 50% din osul trabecular si 30% din osul cortical, iar jumatate se pierde in primii 10 ani de menopauza. Fracturile osteoporotice (radius, vertebre, sold) reprezinta o cauza importanta de mortalitate si morbiditate.

### Indicatii terapeutice:

- tulburari vasomotorii de menopauza (climax simptomatic)
- profilaxia tulburarilor trofice genito-urinare
- prevenirea osteoporozei

Se administreaza femeilor cu menopauza recent instalata (1-4 ani), durata tratamentului este de 1-2 ani.

Tibolonum se administreaza oral, in doza de 2,5 mg/zi (un comprimat pe zi).

### Evaluarea initiala include:

- istoric familial/personal de: neoplasm mamar, hiperplazie endometrială, tromboflebita
- examen clinic
- TA
- Glicemie, TGO, TGP
- examen ginecologic
- mamografie
- ecografie utero-ovariana (endometru)
- EKG, examen cardiologic

**Monitorizarea tratamentului** se va face anual cu: mamografie, examen ginecologic, ecografie endometru (grosime endometru).

**Criterii de excludere** din tratament: istoric familial/personal de neoplazii estrogeno-dependente (san, endometru), icter, hipertensiune arteriala, migrene-cefalee severa, tromboembolism, sangerari vaginale.

### Contraindicatiile terapiei cu tibolonum:

- tumori estrogeno-dependente (san, endometru)
- HTA
- Diabet zaharat
- Astm bronic
- Lupus eritematos systemic
- Epilepsie

- Migrena/cefalee severa
- Otoscleroza
- Sechele AVC, BCI
- Boli hepatice

**Prescriptori:** medici endocrinologi si ginecologi, iar la recomandarea acestora pot continua prescriptia si medicii de familie pentru perioada stabilita de catre medicul specialist.

**COMISIA DE DIABET SI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SANATATII PUBLICE**  
**COMISIA DE OBSTETRICA-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SANATATII PUBLICE**

**I. Definitia afectiunii**

Anovulatie cronica (inclusiv sindromul ovarelor polichistice)

**II. Stadializarea afectiunii**

Nu e cazul.

**III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**

Disfunctii hipotalamo-pituitare OMS – 2

- Amenoree/oligomenoree
- FSH prezent/scazut
- Prolactina normala
- Ovar polichistic

**IV. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

Exista mari variatii inter si intraindividuale ale raspunsului ovarelor la gonadotropinele exogene. Acest lucru face imposibila stabilirea unei scheme uniforme de dozare. Stabilirea unei scheme de dozare necesita ecografie foliculara si monitorizarea concentratiilor plasmatice de estradiol.

Trebuie avut in vedere ca in medie doza de FSH eliberata de catre stilou este cu 18% mai mare comparativ cu o seringa conventionala, de aceea cand se schimba de la seringa la stilou, pot fi necesare mici ajustari ale dozei pentru a preveni administrarea unei doze prea mari.

O schema de tratament secvential se recomanda sa inceapa cu administrarea zilnica de **50 IU Puregon, cel putin 7 zile, pana la 14 zile.**

**Recomandam 14 fiole/luna, maxim 3 cicluri lunare**

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

**Anovulatia cronica :**

Daca nu exista nici un raspuns ovarian dupa 7 zile, doza zilnica este crescuta treptat pina cand cresterea foliculara si/sau concentratiile plasmatice de estradiol indica un raspuns farmacodinamic adecvat. Este considerata optima o crestere zilnica a concentratiilor plasmatice de estradiol de 40 – 100%. Apoi se mentine doza zilnica pina cand se obtin conditiile preovulatorii.

Conditiiile preovulatorii se obtin atunci cand exista dovada ultrasonografica a unui folicul dominant de cel putin 18 mm diametru si/sau sunt atinse concentratiile plasmatice de estradiol de 300 – 900 picograme /ml ( 1000 – 3000 pmol/l)

De obicei sunt suficiente 7-14 zile de tratament pentru atingerea acestui stadiu. In acest moment se intrerupe administrarea de follitropinum beta si ovulatia poate fi indusa prin administrarea de gonadotropina corionica umana (HCG).

Doza zilnica trebuie scazuta daca numarul foliculilor care raspund la tratament este prea mare sau concentratiile plasmatice de estradiol cresc prea repede, de exemplu mai mult decat dublarea zilnica a concentratiilor plasmatice de estradiol timp de 2 sau 3 zile. Deoarece foliculii de peste 14 mm pot duce la sarcina, prezenta unor foliculi preovulatori multipli care depasesc



14 mm semnaleză riscul unei sarcini multiple. În acest caz, administrarea de HCG trebuie întreruptă, iar sarcina trebuie evitată pentru a preveni o sarcină multiplă.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament :**

Hipersensibilitate la substanța activă.

Tumori de ovar

Hemoragii vaginale nediate diagnosticate

Insuficiența ovariană primară

Chisturi ovariene sau ovare mari, fără legătură cu boala ovarelor polichistice

Malformații ale organelor genitale incompatibile cu sarcina

Fibroame uterine incompatibile cu sarcina

##### **- Co-morbidități:**

##### **Reacții adverse:**

Reacții locale la locul injectării, cum ar fi hematom, roșeață, edem local, mâncărime, majoritatea fiind ușoare și trecătoare. S-au remarcat foarte rar, reacții generalizate incluzând eritem, urticarie, erupție cutanată și prurit. În cazuri foarte rare, ca și la alte gonadotropine tratamentul poate fi asociat cu tromboembolii.

3% din femei pot dezvolta OHSS.

##### **- Profil Non-responder :**

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus , volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua 3 a ciclului ( peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibină B ( sub 45 PG/ML)

Nivel scăzut de AMH – anticorpi antimulerieni ( 0.2 – 0.5ng/ML)

##### **- Non-compliant :**

**Nu este cazul.**

#### **VII. Reluare tratament (condiții) – doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată**

4 cicluri de tratament

#### **VIII. Prescriptori**

Medici specialiști ginecologi și endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

**COMISIA DE OBSTETRICA-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SANATATII PUBLICE**

**I. Definitia afectiunii**

**Vezica hiperactivă (OAB-overactive bladder)** este o afecțiune complexă caracterizată prin imperiozitate mictională însoțită sau nu de incontinență urinară, asociată de obicei cu polachiurie și nocturie, în absența infecției sau a altei patologii dovedite (definiție ICS – Societatea Internațională de Continență).

**II. Stadializarea afectiunii**

<b>TIP</b>	<b>SIMPTOME PREZENTE</b>
<b>Vezica hiperactivă “uscată”</b>	<b>Imperiozitate mictională</b> , de obicei asociată cu <b>polachiurie și/sau nocturie</b>
<b>Vezica hiperactivă “umedă”</b>	<b>Imperiozitate mictională</b> , de obicei asociată cu <b>polachiurie și/sau nocturie</b> , plus <b>Incontinență urinară</b>
<b>Vezica hiperactivă cu incontinență urinară predominant prin urgență</b>	<b>Imperiozitate mictională</b> , de obicei asociată cu <b>polachiurie și/sau nocturie</b> , plus <b>Incontinență mixtă</b> având ca și componentă principală <b>incontinență urinară prin urgență</b>
<b>Vezica hiperactivă cu incontinență urinară predominant prin stress</b>	<b>Imperiozitate mictională</b> , de obicei asociată cu <b>polachiurie și/sau nocturie</b> , plus <b>Incontinență mixtă</b> având ca și componentă principală <b>incontinență urinară de stress</b>
<b>Incontinență urinară de stress</b>	<b>Incontinență urinară la efort</b> , sau după strănut sau tuse

Abrams & Wein. Urology 2000; 55 (5 Suppl): 1–2

**III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**

Tratamentul simptomatic al incontinenței de urgență și/sau frecvenței crescute și urgenței micțiunilor, așa cum pot apărea la pacienții de sex feminin și masculin cu sindromul vezicii urinare hiperactive.

**IV. Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

## Doze si mod de administrare

### Doze

#### *Adulți inclusiv vârstnici*

Doza recomandată este de 5 mg solifenacinum succinat o data pe zi. La nevoie, doza poate fi mărită la 10 mg solifenacinum succinat o dată pe zi.

#### *Copii si adolescenti*

Siguranța și eficacitatea la copii nu au fost încă stabilite. Din acest motiv, solifenacinum succinat nu trebuie utilizat la copii.

### Populații speciale

#### *Pacienti cu insuficienta renală*

Nu este necesara ajustarea dozei la pacientii cu insuficienta renala usoara pana la moderata (clearance al creatininei > 30 ml/min). Pacientii cu insuficienta renala severa trebuie tratati cu prudenta (clearance creatinina ≤ 30 ml/min) si nu vor primi mai mult de 5 mg o data pe zi.

#### *Pacienti cu insuficienta hepatica*

La pacientii cu insuficienta hepatica usoara nu este necesara ajustarea dozei. Pacientii cu insuficienta hepatica moderata (scorul Child-Pugh de 7 - 9) vor fi tratati cu precautie fara a depasi 5 mg o data pe zi.

#### *Inhibitori potenti ai citocromilor P450 3A4*

Doza maxima de solifenacinum succinat se limiteaza la 5 mg pe zi in cazul tratamentului simultan cu ketoconazol sau alti inhibitori potenti ai CYP3A4 in doze terapeutice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

## V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puțin 4 săptămâni.

Rezultatele studiilor clinice au arătat un raport favorabil de eficacitate si tolerabilitate pentru Solifenacinum atât în tratamentul pe termen scurt, cât și în tratamentul de lungă durată. (ref Con Keller, LindaCardozo, Christopher Chapple, Francois Haab, Arwin Ridder: **Improved Quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin, 2005 BJU International/95, 81-85.**)

## VI. Criterii de excludere din tratament :

### - Contraindicatii

Solifenacinum este contraindicat la

- Pacientii cu retentie urinara, tulburari severe gastro-intestinale (incluzand megacolonul toxic), miastenia gravis, glaucomul cu unghi ingust si la pacienti cu risc pentru afectiunile de mai sus.
- Pacienti cu hipersensibilitate la substanta activa sau la oricare dintre excipientii medicamentului.
- Pacienti sub hemodializa
- Pacienti cu insuficienta hepatica severa
- Pacienti cu insuficienta renala severa sau cu insuficienta hepatica moderata, aflati in tratament cu un inhibitor potent ai CYP3A4, de exemplu: ketoconazol

### - Reactii adverse

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinului, acesta poate produce reactii adverse anticolinergice, in general usoare pana la moderate. Frecventa reactiilor adverse anticolinergice este dependenta de doza.

Cea mai frecventa reactie adversa raportata este uscaciunea gurii. Acesta a aparut la 11% din pacientii tratati cu 5 mg o data pe zi si la 22% din pacientii tratati cu 10 mg o data pe zi,

comparativ cu 4% în cazul pacienților tratați cu placebo. Severitatea reacției a fost în general ușoară și nu a dus decât ocazional la oprirea tratamentului. În general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) și aproximativ 90% din pacienții tratați cu *Vesicare* au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Tabelul de mai jos indică informațiile obținute cu solifenacinum succinat în studii clinice.

<b>Clasificarea MedDRA pe sisteme și organe</b>	<b>Comune &gt;1/100, &lt;1/10</b>	<b>Neobisnuite &gt;1/1000, &lt;1/100</b>	<b>Rare &gt; 1/10000, &lt;1/1000</b>
<b>Gastro-intestinale</b>	Constipație Greață Dispepsie Durere abdominală	Reflux gastro-esofagian Uscăciunea gâtului	Obstrucția colonului Impastarea fecalelor
<b>Infecții și infestări</b>		Infecții de tract urinar Cistite	
<b>Sistem nervos</b>		Somnolență Disgeuzie	
<b>Tulburări oculare</b>	Vedere încetășată	Uscăciune oculară	
<b>Tulburări generale și la locul de administrare</b>		Oboseală Edemul membrului inferior	
<b>Tulburări toracice, respiratorii și mediastinale</b>		Uscăciune nazală	
<b>Tulburări dermatologice și subcutanate</b>		Piele uscată	
<b>Tulburări renale și urinare</b>		Dificultăți mictionale	Retenție urinară

Pe parcursul dezvoltării clinice nu au fost observate reacții alergice. Totuși, apariția reacțiilor alergice nu poate fi exclusă.

#### **- Co-morbidități**

#### **Atenționări și precauții speciale**

Înainte de începerea tratamentului cu solifenacinum succinat, trebuie evaluate alte cauze ale mictiunilor frecvente (insuficiența cardiacă sau afecțiune renală). În cazul infecției urinare, se va iniția un tratament antibacterian adecvat.

Solifenacinum succinat se administrează cu precauție la pacienții cu:

- risc crescut de retenție urinară prin obstrucție subvezicală semnificativă clinic.
- tulburări obstructive gastro-intestinale.
- risc de motilitate gastro-intestinală scăzută.
- insuficiența renală severă (clearance al creatininei  $\leq$  30 ml/min), dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți.
- insuficiența hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 la 9), dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți.
- administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP3A4, de exemplu ketoconazol.
- hernie hiatală/reflux gastroesofagian, pacienți sub tratament cu medicamente care exacerbează esofagita (cum ar fi bifosfonati)
- neuropatie autonomă.

Siguranța și eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienți cu etiologie neurogenică a hiperactivității detrusorului.

Pacientilor cu probleme de intoleranta ereditara la galactoza, deficit de Lapp lactaza sau tulburari in absorbtia glucozei-galactozei nu li se va indica acest produs.  
Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat dupa cel putin 4 saptamani.

## **Sarcina si alaptarea**

### **Sarcina**

Nu exista date disponibile de la femei insarcinate in timpul tratamentului cu solifenacinum. Studiile la animale nu indica efecte directe nocive asupra fertilitatii, dezvoltarii embrionare si fetale sau asupra nasterii. Riscul potential la om este necunoscut. Ca urmare, se recomanda precautie in administrarea la gravide.

### **Alaptare**

Nu exista date despre excretia Solifenacinului in laptele matern. La soareci, solifenacinum si/sau metabolitii sai au fost excretati in lapte, determinand o incapacitate de a supravietui dependenta de doza. Ca urmare, utilizarea solifenacinum succinat se evita in timpul alaptarii.

### **- Non – respondenti**

Nu existe date clinice.

### **- Non-complianti**

In general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) si aproximativ 90% din pacientii tratati cu *Vesicare* au incheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse in studiu.

*Referință: Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vesicare 5mg și 10mg*

## **VII. Prescriptori**

Medicii specialisti ginecologi, urologi si uroginecologi cu respectarea protocolului actual, iar la recomandarea acestora pot continua prescriptia si medicii de familie pentru perioada stabilita de catre medicul specialist.

**COMISIA DE OBSTETRICA-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SANATATII PUBLICE**

## Indicații

**Tolterodina** și **Solifenacin** fac parte din arsenalul terapeutic de primă linie, folosit în tratamentul medicamentos în caz de **vezică urinară hiperactivă** cu simptome de **incontinență urinară, frecvență crescută a micțiunilor și incontinență prin imperiozitate**. De asemenea sunt indicate ca și terapie complementară în tratamentul vezicii neurologice și enurezis nocturn.

## Tratament

### Doze

- **Tolterodinum**

Pentru comprimatele cu eliberare rapidă se administrează oral 2 mg de două ori pe zi. Doza poate fi redusă la 1 mg de două ori pe zi funcție de răspunsul individual și toleranță. Pentru capsulele cu eliberare prelungită se administrează oral 4 mg o dată pe zi, doză ce poate fi redusă la 2 mg o dată pe zi. Capsulele se înghit întregi asociate cu lichide. În caz de reducere semnificativă a funcției renale sau hepatice nu se administrează mai mult de 1 mg de două ori pe zi în cazul comprimatelor cu eliberare rapidă și nu mai mult de 2 mg o dată pe zi pentru capsulele cu eliberare prelungită.

- **Solifenacinum**

Doza zilnică recomandată este de 5 mg/zi. Dacă această doză este bine tolerată, aceasta poate fi crescută până la 10 mg/zi. Comprimatele de solifenacin se înghit întregi, asociate cu lichide. Pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, doza zilnică nu trebuie să depășească 5mg/zi.

**Indicații**

Prednisonum este recomandat ca:

1. **terapie de linia I** în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie >3.5g/24 ore; albumine serice <3g/dL), eRFG >30mL/min și diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă (GM), nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM), glomerulocleroza focală și segmentară (GSFS) sau glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP)].
2. **terapie medicamentoasă de linia I** în sindromul nefritic [hematurie (hematii dismorfice) superioară leucocituriei, cilindurie (cilindri hematici, granuloși) ± reducerea eRFG ± HTA ± edeme] din:
  - a. Glomerulonefrite rapid progresive (GNRP) documentate clinic, paraclinic (sindrom nefritic + reducerea rapidă a eRFG ≥50% în trei luni) și anatomopatologic (formare de semilune >60% dintre glomerulii examinați) și:
    - i. Sindrom Goodpasture – anticorpi anti-membrană bazală glomerulară circulanți (ELISA ≥2UI/mL) sau imunofluorescență indirectă;
    - ii. Vasculite pauciimune – anticorpi circulanți anti-mieloperoxidază (≥6 UI/mL) și sau anti-proteinaza C (≥9 UI/mL).
    - iii. Glomerulonefrite prin complexe imune: NlgA, nefropatie lupică; glomerulonefrită crioglobulinemică.
  - b. Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NglgA) documentată histologic, cu:
    - i. proteinurie >1g/24 ore și eRFG >60mL/min, în ciuda terapiei antiproteinurice sau
    - ii. degradare rapidă a funcției renale (reducerea eRFG >15% pe an).
  - c. Nefropatie glomerulară lupică [(cel puțin 4 dintre criteriile ARA) + (anticorpi anti-nucleari ≥1:80 și/sau anti-dsDNA ≥30UI/mL) + sindrom nefritic/nefrotic] clasele III, IV sau V [documentate histopatologic, conform clasificării ISN/RPS].
  - d. Glomerulonefrită membrano-proliferativă (documentată histopatologic – tip I) crioglobulinemică (crioglobuline ±; factor reumatoid ≥ 30UI/mL; C4 <0.2g/dL) asociată infecției cu virusul hepatitei C (titruri >100 ARN VHC copii/mL anticorpi anti-VHC) cu:
    - i. degradare rapidă a funcției renale (reducerea eRFG >15% pe an) sau
    - ii. sindrom nefrotic.

**Tratament****Ținta tratamentului**

1. În funcție de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la <0.2 g/24 ore și albumina serică crește >3.5g/dL); remisiunea parțială (proteinuria rămâne între 0.2-3.4 gr/24 ore sau scade cu >50% față de valoarea inițială); recăderea (reapariția proteinuriei după ce remisia completă a durat >1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistența (persistența proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1mg/kg corp-zi) și corticodependența (reapariția proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic). Ținta tratamentului este remisiunea completă sau parțială.
2. Remisia sindromului nefritic: reducerea hematuriei, proteinuriei și stoparea reducerii /redresarea eRFG.

**Doze****1.A) Nefropatia cu leziuni glomerulare minime**

Prednisonum 1mg/kg corp zi (greutate „uscată”), po, 8 săptămâni (**terapie de linia I**). Dacă se obține remisiune completă, doza se reduce cu 0.2-0.5mg/kg corp lună, până la oprire.

În caz de lipsă de răspuns (fără remisiune sau remisiune parțială), corticodependență sau recăderi frecvente sau contraindicații (sau reacții adverse) pentru corticoizi, se adaugă cyclophosphamidum



2-3mg/kg corp zi (greutate „uscată”), po, 3 luni (**terapie de linia a II-a**). Dacă se obține remisiune, se oprește.

În caz de lipsă de răspuns (fără remisiune sau remisiune parțială), corticodependență sau recăderi frecvente sau contraindicații (sau reacții adverse) pentru corticoizi sau cyclophosphamidum, se adaugă ciclosporinum maximum 5mg/kg corp zi (greutate „uscată”), po, 3 luni (**terapie de linia a III-a**). Dacă se obține răspuns, scade doza de ciclosporinum după 3 luni și continuă cu doza redusă 12-24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicității ciclosporinei, dacă există creșteri ale creatininei serice >30% față de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării (ciclosporinum și predisonum).

#### **1.B) Nefropatia glomerulară membranoasă**

Prednisonum 0.5mg/kg corp zi, po, 27 zile, în lunile 1, 3 și 5 asociat cu cyclophosphamidum 2-3mg/kg corp zi, 30 zile, în lunile 2, 4, 6 (**terapie de linia a II-a**), indicată dacă proteinuria este 4-8g/24 ore și eRFG>60mL/min stabil la 6 și 12 luni, în ciuda **terapiei de linia I** [inhibitori ai enzimei de conversie ± blocați ai receptorilor angiotensinei, diuretice (saluretice ± anti-aldosteronice), inhibitori ai HMGCoA, 6 luni] sau proteinurie >8g/24 ore și/sau scăderea eRFG, la 6 și 12 luni. Dacă se obține răspuns, se oprește.

În cazul lipsei de răspuns, de recăderi frecvente sau contraindicații (corticoizi sau cyclophosphamidum), se adaugă ciclosporinum 3-4mg/kg corp zi, po, 6 luni (**terapie de linia a III-a**). Dacă nu există răspuns (reducerea proteinuriei cu mai puțin de 50%), se întrerupe ciclosporinum și se administrează terapie de linia I. Dacă se obține remisiune completă, se continuă ciclosporinum 3-4 luni, apoi se oprește. Dacă se obține remisiune parțială (reducerea proteinuriei cu >50%) se continuă ciclosporinum 12-24 luni sau nedefinit, în funcție de răspuns.

#### **1.C) Glomeruloscleroză focală și segmentară**

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate „uscată”), po, 16 săptămâni (**terapie de linia I**). Dacă se obține remisiune completă, doza se reduce cu 0.2-0.5mg/kg corp lună, până la oprire.

În caz de lipsă de răspuns, corticodependență sau corticointoleranță, se adaugă cyclophosphamidum, 2-3mg/kg corp zi, po, 3 luni (**terapie de linia a II-a**). Dacă se obține răspuns, se continuă 6 luni.

În caz de lipsă de răspuns, corticodependență sau intoleranță (corticoizi, ciclofosfamidă), se adaugă ciclosporinum maximum 5mg/kg corp zi (greutate „uscată”), po, 3 luni (**terapie de linia a III-a**). Dacă se obține răspuns, se scade doza de ciclosporină după 3 luni și continuă cu doza redusă 12-24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicității ciclosporinei, dacă există creșteri ale creatininei serice >30% față de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării.

#### **2.A) Sindrom Goodpasture**

Prednisonum 1mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), durată totală 6 luni, asociat cu cyclophosphamidum 2-3mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), 3 luni.

#### **2.B) Vasculite pauciimune**

**Terapie de linia I:** (i)Atac: Prednisonum 1mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), cu scădere progresivă până la 10mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), 3 luni. (ii) Întreținere: Prednisonum 10mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2-3mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

**Terapie de linia a II-a** (în cazul lipsei de răspuns, recăderi, efecte adverse ale corticoterapiei sau citotoxicelor): Prednisonum 1mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), cu scădere progresivă până la 10mg/zi la 6 luni, în asociere cu Rituximabum, 1000mg, perfuzie iv, la 2 săptămâni, 2 prize.

#### **2.C) Glomerulonefrite prin complexe imune cu evoluție subacută**

**Terapie de linia I:** (i)Atac: Prednisonum 1mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), cu scădere progresivă până la 10mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), 3 luni. (ii) Întreținere: Prednisonum 10mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2-3mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

#### **2.D) Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NlgA)**

**Terapie de linia I** (indicată în NlgA + eRFG>60mL + proteinurie >0.5g/24 ore): inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei ± blocați ai receptorilor angiotensinei 1 ± diuretice, cu monitorizare [(dacă proteinuria scade sub 0.5g/24 ore, se continuă nedefinit, cu monitorizare trimestrială (PA, eRFG; proteinurie; sediment urinar)].

**Terapie de linia a II-a** (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1g/24 ore, după 3 luni de terapie de linia I și în NlgA + eRFG>60mL + proteinurie >1.0g/24 ore): metilprednisolon 1g iv/zi, 3 zile, în lunile 1, 3, 5 + prednisonum 0.5mg/kg corp în zile alterne, 6 luni.

**Terapia de linia a III-a** (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1g/24 ore, după 6 luni de **terapie de linia a II-a** sau la scăderea eRFG): prednisonum 0.5mg/kg corp-zi, în asociere cu cyclophosphamidum 2mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi azathioprinum, 2mg/kg corp zi, 2 ani.

#### **2.E) Nefropatie lupică clasele III și IV**

**Terapie de linia I:** prednisonum 1mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi scădere treptată până la 6 luni în asociere cu cyclophosphamidum 2-3mg/kg corp-zi, 3 luni sau puls iv 500mg la 2 săptămâni, 3 luni.

**Terapie de linia a II-a** [indicată de lipsă de răspuns (persistența activității nefropatiei: hematurie microscopică, proteinurie >1g/24 ore) la **Terapia de linia I**] sau de efecte adverse ale cyclophosphamidum]: prednisonum 1mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), cu scădere progresivă până la 10mg/zi la 6 luni, în asociere cu rituximabum, 1000mg, perfuzie iv, la 2 săptămâni, 2 prize.

#### **2.F) Glomeruloferită crioglobulinemică secundară infecției cu virusul hepatitei C**

**Terapie de linia I:** prednisonum 0.5mg/kg corp-zi (precedat de puls cu metilprednisolon), cu scădere treptată până la 3-6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3mg/kg corp-zi, 3-6 luni, urmat de tratament antiviral (vezi Tratamentul infecției cu virusul hepatitei C).

**Terapie de linia a II-a** [indicată de lipsă de răspuns (persistența activității nefropatiei: hematurie microscopică, proteinurie >1g/24 ore) la **Terapia de linia I**] sau de efecte adverse ale cyclophosphamidum]: prednisonum 1mg/kg corp zi (greutate „uscată”), cu scădere progresivă până la 10mg/zi la 6 luni, în asociere cu rituximabum, 1000mg, perfuzie iv, la 2 săptămâni, 2 prize.

#### **Monitorizare**

La bolnavii aflați sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);
2. sedimentul urinar (hematurie);
3. eRFG (determinarea creatininei serice);
4. albuminele serice;
5. hemogramă;
6. glicemie;
7. ± nivelurile serice ale ciclosporinum.

#### **Prescriptori**

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu prednisonum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

**Indicații**

Cinacalcet hidrocloreid este recomandat în BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecționate:

1. iPTH peste 300pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive în interval de 3 luni;
2. absența corectării iPTH sub tratamentul cu calcitriolum/alfacalcidolum sau imposibilitatea continuării terapiei cu aceștia datorită hipercalcemiei (calcemie totală corectată >10.2mg/dL) și hiperfosfatemiei (>5.5mg/dL) recurente chiar după reducerea calciului în dializant, optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei și reducerea dozelor;
3. calcemie totală corectată  $\geq 8,4$ mg/dL;
4. aluminemie <20 $\mu$ g/L sau între 20-60 $\mu$ g/L, dacă testul la desferioxamină este negativ.

**Tratament****Ținta tratamentului**

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus) și a valorilor calciului și fosfaților serici (vezi mai sus).

**Doze**

Doza de inițiere: 30mg, o dată pe zi, pe cale orală, în timpul meselor sau imediat după masă.

Doza de întreținere: între 30-180mg/zi și trebuie individualizată (uzual 60-90mg/zi).

Ajustarea dozei: se face la 2-4 săptămâni prin creșterea secvențială a dozei cu câte 30mg până la atingerea valorilor recomandate ale iPTH (150-300pg/mL), fără apariția hipocalcemiei:

30mg/zi  $\rightarrow$  30mg x 2/zi  $\rightarrow$  90mg/zi  $\rightarrow$  60mg x 2/zi  $\rightarrow$  90mg x 2/zi, în funcție de:

1. în funcție de calcemie (clinic și paraclinic):
  - a. calcemie totală corectată >8,4mg/dL – doza de cinacalcet este menținută sau crescută pentru a atinge obiectivul terapeutic de reducere a iPTH;
  - b. calcemie totală corectată între 7,5-8,4mg/dL și/sau apariția semnelor clinice de hipocalcemie – se reduce doza cinacalcet cu 30mg/zi, se adaugă sau se cresc dozele sărurilor de calciu, se crește concentrația calciului în dializant la 3,5mEq/L (1,75mmol/L), se adaugă sau se cresc dozele derivaților vitaminei D (dacă fosfatemia este <5,5mg/dL și produsul fosfo-calcic <55mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>). Dacă persistă semnele clinice de hipocalcemie și reducerea calcemiei totale corectate după aceste măsuri terapeutice, va fi întreruptă temporar administrarea cinacalcet;
  - c. calcemie totală corectată sub 7,5mg/dL – se întrerupe temporar administrarea cinacalcet. După creșterea calcemiei >8,4mg/dL și dispariția semnelor clinice de hipocalcemie, administrarea cinacalcet poate fi reluată cu doza imediat inferioară celei pe care o urma bolnavul în momentul incidentului.
2. în funcție de nivelul iPTH seric:
  - a. între 150-300pg/mL – se menține aceeași doză;
  - b. peste 300pg/mL – se crește doza cinacalcet treptat, cu câte 30mg/zi la 2-4 săptămâni interval, până la atingerea obiectivului terapeutic, fără apariția hipocalcemiei;
  - c. sub 150pg/mL – se întrerupe administrarea cinacalcet.

**Întreruperea administrării**

Este recomandată în caz de:

1. Hipocalcemie (calcemia totală corectată sub 7,5mg/dL).
2. Hipocalcemie (calcemie totală corectată între 7,5-8,4mg/dL) cu semne clinice persistente de hipocalcemie.
3. iPTH sub 150pg/mL.
4. Neresponsivitate la cinacalcet:

- a. persistența iPTH peste 500-800pg/mL (peste 8-12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de cinacalcet și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;
- b. apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

### **Monitorizare**

1. Calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia totală corectată) - săptămânal în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi lunar;
2. Fosfatemie și produs fosfo-calcic - săptămânal în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi lunar;
3. iPTH - lunar în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi trimestrial;
4. Aluminemie - anual.

### **Prescriptori**

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu cinacalcet hidrocloric va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru cinacalcet hidrocloric, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă

## **I. Definitia afectiunii:**

**Infertilitate:** absenta conceptiei dupa un an de raporturi sexuale neprotejate.

Aceasta limita se bazeaza pe constatarea faptului ca rata fecunditatii lunare in populatia generala este de 15 -20%, iar in decursul unui an se asteapta ca 86-94% dintre cupluri sa obtina o sarcina.

## **Indicatii ale stimulatii ovariene in infertilitate:**

### **1. Disfunctii ovulatorii:**

- Oligoovulatia (ovulatii rare, neregulate)
- Anovulatia (ovulatie absenta, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficiente ale fazei luteale

### **2. Infertilitate de cauza neexplicata**

3. Stimularea dezvoltarii foliculare la femei cu deficit sever de FSH si LH. Administrarea concomitenta de FSH si LH, tratament de prima intentie.

## **CLASIFICAREA DISFUNCTIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfunctii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fara productie de estrogeni endogeni. Nivel de prolactina normal. Nivel FSH scazut, nivel LH scazut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicatie terapeutica: administrarea de prima intentie de FSH si LH

**OMS Grup II:** Disfunctii hipotalamo-hipofizare, disfunctii ale ciclului menstrual, deficiente ale fazei luteale. Productie endogena de estrogeni adecvata. Nivel de prolactina normal. Nivele de FSH normal sau scazut.

## **II. Stadializarea afectiunii:**

Afectiune cronica

## **Indicatiile tratamentului:**

Prevenirea ovulatiei premature la pacientele aflate in perioada stimularii ovariene.

## **III. Criterii de includere (varsta, sex, parametri clinico-paraclinici etc)**

- Varsta: minima 18 ani
- Sex: feminin

## **Parametri clinico-paraclinici:**

- Absenta afectiunilor care contraindica sarcina

- Absenta infectiilor genitale acute in momentul inceperii tratamentului
- Frotiu PapaNicolau – normal
- Culturi sterile din col si sperma partenerului
- Uter si cel putin o trompa permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

#### **IV. Tratament** (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

Cetrorelixum 0,25 mg se administrează injectabil subcutanat în peretele abdominal inferior.

Prima administrare de cetrorelixum 0,25 mg trebuie efectuată sub supravegherea unui medic și în condiții ce permit instituirea de urgență a tratamentului în cazul apariției reacțiilor alergice/pseudoalergice. Următoarea injecție poate fi autoadministrată dacă pacienta este avertizată asupra semnelor și simptomelor care pot indica hipersensibilitatea, consecințele acesteia și necesitatea unei intervenții medicale imediate.

Conținutul unui flacon (0,25 mg cetrorelixum) se administrează injectabil o dată pe zi, la interval de 24 ore, fie dimineața, fie seara. După prima administrare se recomandă ținerea sub observație a pacientei timp de 30 minute pentru siguranța că nu apar reacții alergice/pseudoalergice. Măsurile de tratament în cazul unor astfel de situații trebuie să fie disponibile urgent.

Administrarea matinală: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a sau a 6-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 până la 120 ore după inițierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante și se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine inclusiv în ziua de inducere a ovulației.

Administrarea de seară: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 ore până la 108 ore după inițierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante și se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine până în seara precedentă zilei de inducere a ovulației.

Numarul de cicluri de tratament este variabil in functie de raspunsul individual la tratament al pacientei.

#### **SCHEMA DE TRATAMENT CU ANTAGONISTI GnRH (CETRORELIXUM):**

- 1. Administrare de FSH 150 UI in zilele: 2,3,4,5,6 ale ciclului**
- 2. Administrare de antagonist GnRH (Cetrorelixum): 0,25 mg in ziua 5 sau 6 a ciclului (in functie de ora administrarii)**

3. **Monitorizare: ecografie transvaginala in ziua 7 a ciclului ( endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)**
4. **Administrare de FSH 225 UI si 0,25 mg Cetrorelixum/zi in zilele (5), 6,7,8,9 ale ciclului**
5. **Monitorizare: ecografie transvaginala in ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 10 mm, foliculul dominant > 17 mm)**
6. **Administrare hCG 10000 UI in ziua a 10 a ciclului**

## **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

### **Parametrii clinici:**

#### **Evaluarea cuplului:**

##### *a. Anamneza ambilor parteneri:*

1.Varsta, greutate, stare civila, durata infertilitatii, metode de contraceptie utilizate si durata de timp, stil de viata (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slabire), obiceiuri alimentare, conditie fizica, animale de casa, riscuri legate de profesie, expunere la radiatii sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afectiuni genetice, afectiuni maligne

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare si evolutia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infectii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vietii sexuale (disfunctii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secretie de mucus, conizatie, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree, etc), alergii, boli cu transmitere sexuala, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculara, varicocel, boli infectioase si vaccinari.

4. Anamneza specifica partenerului masculin: ocupatia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infectii (orhite, epididimite, tuberculoza, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotina), functia sexuala (frecventa coitului, erectie/ejaculare)

##### *b. Depistarea factorilor de risc care reduc sansele de succes ale tratamentului*

##### *c. Depistarea aparitiei situatiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament*

### **Parametrii paraclinici:**

1. Investigatii paraclinice ce trebuiesc efectuate inaintea inceperii tratamentului:

## **INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

### **A. Investigatii generale:**

Examen clinic general: inaltime, greutate, palpare sani, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucograma

Grupa sanguina

Screening pentru Hepatita B si HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie dupa varsta de 35-40 ani

Testarea imunitatii la rubeola, eventual varicela

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol in ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulatiei

Ecografie genitla

### **B. Investigatii suplimentare in functie de patologia individuala:**

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testari: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparoscopie

Investigatii imunologice

Investigatii genetice

Biopsie de endometru in ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici in sange sau secretie vaginala

## **INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN**

### **MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:**

#### **A. Ecografie transvaginala**

**Periodicitate:** in ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomanda monitorizare ecografica zilnica la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Cand foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administreaza hCG sau r- hCG, pentru declansarea ovulatiei
- Se recomanda raport sexual a doua zi dupa administrarea de hCG

\* Ecografia transvaginala este suficienta pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament in 88% din cazuri

### **Se urmareste ecografic:**



- a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)
- b. evaluarea numărului și măririi foliculilor ovarieni

## **2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv
- Dozare de Progesteron în ziua 21-23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650-3300 pmol/l)

## **Analize hormonale suplimentare:**

- Determinarea picului de LH seric/urinar în ziua 8-9 (dacă LH > 10 UI/l șansa de succes este redusă)
- Temperatura bazală

## **EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

Estradiolul plasmatic normal > 1100 pmol/l (250-300 pg/ml)  
dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există **risc de hiperstimulare**

Prezenta mai mult de 3 foliculi preovulatori cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

## **SCADEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

- reducerea dozei de FSH
- amânarea administrării de hCG (coasting)
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susținerea luteala)
- se poate face reducere foliculară

## **EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

**Debut:** imediat postovulator

### **Forma ușoară:**

- discomfort abdominal
- creștere în greutate
- distensie abdominală ușoară
- ovare de 5-8 cm diametru

### **Conduita terapeutică:**

- *tratament conservator, simptomatic, ambulator*

- *hidratare, masurarea greutatii si urmarirea diurezei*
- *evitarea eforturilor si a raportului sexual*
- *administrare de analgetice orale*

#### **Forma medie:**

- greata, voma, durere abdominala
- dispnee
- distensie abdominala, ascita moderata
- ovare <12 cm diametru

#### **Conduita terapeutica:**

- *tratament conservator, simptomatic, ambulator*
- *hidratare, masurarea greutatii si urmarirea diurezei*
- *evitarea eforturilor si a raportului sexual*
- *administrare de analgetice orale*

#### **Forma severa:**

- ascita, hidrotorax, distensie abdominala marcata
- hemoconcentratie, hipovolemie, oligurie
- insuficienta renala, tromboembolism, ruptura ovariana

#### **Conduita terapeutica:**

- *spitalizare, monitorizare clinica si paraclinica*
- *reechilibrare hidroelectrolitica*
- *administrare de albumina si heparina*
- *prudenta deosebita in administrarea de diuretice*
- *paracenteza, toracocenteza*

#### **3. Criterii de eficienta a tratamentului (criterii de maturare foliculara):**

Foliculul dominant > 17 mm sau 2-3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/ folicul

#### **4. Factori de risc:**

- varsta tanara

- masa corporala redusa
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescatoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numerosi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 -14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariana

## **VI. Criterii de excludere din tratament:**

### **1. Reactii adverse:**

Hipersensibilitate la substanta activa sau orice analog structural de GnRH, hormoni peptidici sau oricare dintre excipienti

Sindrom de Hiperstimulare Ovariana

**2.Co-morbiditati:** Paciente cu afectiuni renale sau hepatice moderate sau severe

**3.Sarcina si alaptarea**

**4.Menopauza**

**VII. Reluare tratament (conditii)** – doar pentru afectiunile in care exista prescriere pe o durata de timp limitata

In cazul lipsei de raspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui raspuns excesiv sau a intreruperii tratamentului de catre medicul specialist in cazul aparitiei unei reactii adverse, tratamentul cu cetrorelixum este reluat la urmatorul ciclu de tratament in aceleasi conditii de prescriere.

Numarul de cicluri de tratament este stabilit de catre medicul specialist in functie de raspunsul individual al pacientei.

## **VIII. Prescriptori**

Medici specialisti ginecologi,endocrinologi cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Judetene de Asigurari de Sanatate.

**COMISIA DE OBSTETRICA-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SANATATII PUBLICE**

## CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU ACROMEGALIE

**Acromegalia** este o boală rară, cu o incidență anuală estimată la 4-6 cazuri la un milion de locuitori. Se caracterizează prin hipersecreție de hormon de creștere (growth hormone, GH) și în peste 95% din cazuri se datorează unui adenom hipofizar cu celule somatotrope, care la aproximativ 80% din pacienți este un macroadenom (cu diametru peste 10 mm). Acromegalia este o boală cronică, lent progresivă, insidioasă, adesea diagnosticul ei fiind făcut tardiv, după câțiva ani de evoluție, ceea ce favorizează apariția complicațiilor metabolice, cardiovasculare, neurologice, oncologice care scad calitatea și durata de viață și cresc costurile serviciilor medicale adiacente. Tratamentul chirurgical în macroadenoamele hipofizare înscrie o rată a vindecării de sub 50%, iar radioterapia hipofizară este urmată de un răspuns lent atingând valori acceptabile de GH la doar 60% din pacienți după 10 ani de la tratament. Aceasta cu pretul unor reacții adverse notabile (insuficiența hipofizară la peste 50%, nevrita optică 5%). În perioada de constituire a efectelor radioterapiei sau dacă acestea nu au fost cele așteptate este necesar un control medicamentos al bolii. Terapia cu analogi de somatostatina (ex. octreotidum, lanreotidum) este unanim acceptată pentru tratamentul tuturor pacienților cu acromegalie activă, care nu au beneficiat de chirurgie sau radioterapie curativă sau au comorbidități ce contraindica terapia chirurgicală de primă intenție. Tratamentul cu lanreotidum este foarte eficient în controlul hipersecreției de GH și la peste 20% din pacienți înregistrează și scăderea semnificativă a volumului tumoral. Profilul de siguranță al acestor medicamente este de asemenea foarte bun, iar rezistența completă la tratament este apreciată la < 10%.

### I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU LANREOTIDUM

#### 1. Categorii de pacienți eligibili pentru tratamentul cu lanreotidum

Pacientul prezintă acromegalie în evoluție și se încadrează în una din următoarele situații:

- A. Pacienți operați și iradiați în primii 10 ani după radioterapie. Pacienții din această categorie, nevindecați după dubla terapie pot beneficia de tratament cu lanreotida pe o durată de maxim 5 ani<sup>1</sup> dar fără a depăși 10 ani de la terminarea radioterapiei. Pacienții care au depășit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi evaluați și tratați prin radiochirurgie stereotaxică, după care pot deveni eligibili pentru tratament cu lanreotida.
- B. Postoperator, în condițiile contraindicațiilor majore pentru radioterapie, documentate în dosarul pacientului. Pacienții din această categorie pot beneficia de tratament cu lanreotida pe o durată de maximum 5 ani<sup>1</sup> în limita menținerii contraindicației pentru radioterapie.
- C. Postoperator, la pacienții tineri, de vârstă fertilă, fără insuficiență gonadotropă postoperatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate. Pacienții din această categorie pot beneficia de tratament cu lanreotida până la vârsta de 29 de ani, indiferent de vârsta la care au fost operați sau pe o perioadă de 5 ani<sup>1</sup> postchirurgical, dacă au fost operați la o vârstă mai mare de 24 de ani.
- D. Postiradiere, în primii 10 ani după radioterapie în condiții de inoperabilitate stabilite medical și specificate în dosarul pacientului. Pacienții din această categorie pot beneficia de tratament cu lanreotidum pe o durată de maxim 5 ani<sup>1</sup> dar fără a depăși 10 ani de la terminarea radioterapiei în situația menținerii contraindicației pentru intervenția chirurgicală. Pacienții care au depășit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi evaluați și tratați prin radiochirurgie stereotaxică, după care pot deveni eligibili pentru tratament cu lanreotidum.

<sup>1</sup> 60 luni de tratament efectiv. Prolungirea tratamentului peste 5 ani va fi reevaluată anual de Comisia CNAS, în funcție de situația la momentul respectiv.

- E. Preoperator: pacienți cu macroadenoame hipofizare fără compresie pe structurile neurologice de vecinătate. Pacienții din această categorie pot beneficia de tratament cu lanreotida maxim 6 luni preoperator, pentru reducerea volumului tumoral și îmbunătățirea condițiilor de operabilitate.

**2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu lanreotidum (evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

- a. Supresia GH în hiperglicemia provocată (se adm. p.o. 75 g glucoză)

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Glicemie					
GH					

Interpretare: în acromegalie nu apare supresia  $GH < 1 \text{ ng/ml}$  (metode RIA clasice) sau  $GH < 0.4 \text{ ng/ml}$  (cu metode de dozare ultrasensibile IRMA)

- b. IGF1. O valoare crescută susține dg. de acromegalie activă. O valoare normală a IGF1, în condițiile unui GH nesupresibil în hiperglicemie nu exclude eligibilitatea la tratament.

- c. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) poate înlocui la pacienții cu diabet testul de supresie la hiperglicemie provocată. La acromegali GH este detectabil în toate probele. La normal GH este  $< 0.4 \text{ ng/ml}$  (metode RIA clasice) în cel puțin 2 probe.

- d. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime- cranial, transversal.

*N.B. Absența restului tumoral la ex. CT postoperator în condițiile criteriilor a. b. și c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.*

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (sustinite prin documente anexate), a terapii urmate și a contraindicațiilor terapeutice (sustinite prin documente anexate).

**3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu lanreotidum:**

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienții diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina
- Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8-9 a.m. (la bărbați).
- Ex oftalmologic: ex. FO, câmp vizual
- Ecografie colecist

## II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU LANREOTIDUM

Pacientii eligibili vor fi prioritizati in functie de varsta, avand prioritate cei tineri si de prezenta complicatiilor specifice acromegaliei (cardiovasculare, respiratorii, metabolice, endocrine) documentate prin :

- a) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, fosfatemie, transaminaze, - ***criterii pentru complicațiile metabolice.***
- b) Consult cardiologic clinic, echocardiografie și EKG- ***criterii pentru complicațiile cardiovasculare***
- c) Analize hormonale pentru insuficiența adenohipofizară și a glandelor endocrine hipofizo-dependente: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T<sub>4</sub> liber, testosteron / estradiol – ***criterii de complicații endocrine***
- d) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală – ***criterii pentru complicațiile neurooftalmice***
- e) Polisomnografie cu și fără respirație sub presiune (CPAP) – ***criterii pentru depistarea și tratarea apneei de somn***
- f) Colonoscopie ***criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potential malign***

## III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU ACROMEGALIE ÎN TRATAMENT CU LANREOTIDUM (SOMATULINE PR)

Terapia cu Somatuline PR se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Lanreotidum (Somatuline PR).

Administrarea se va face in exclusivitate de catre personal medical specializat, sub supraveghere , conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat sa informeze pacientul asupra eficacitatii, reactiilor adverse si vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează în doza de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. În conditii de eficienta scazuta la aceasta doza, se poate administra 1 fiolă (30 mg) intramuscular la 10 zile sau cel mult 1 fiola la 7 zile. Creșterea ritmului de administrare se va face după evaluări la fiecare 3 luni, in primul semestru de tratament.

În centrele de endocrinologie care au dotarea și expertiza necesară se recomandă ca înainte de a începe tratamentul cu Lanreotidum să se efectueze un test de supresie cu octreotidum (măsurarea hormonului somatotrop – GH orar, timp de 6 ore, după octreotid 100μg sc) (vezi Clin Endocrinol – Oxford- 2005, 62, 282-288). Aceasta testare este optionala.

## IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU LANREOTIDUM (SOMATULINE PR)

Reevaluarile pentru monitorizarea pacientilor din programul terapeutic cu lanreotidum vor fi efectuate de un ***medic specialist endocrinolog dintr-o clinica universitara***, numit mai jos ***medic evaluator***.

### ***1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):***

- A. In primul an de tratament la 3, 6 și 12 luni pentru stabilirea dozei eficace de terapie si monitorizarea reactiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde valori ale GH si IGF1 (efectuate in aceleasi conditii ca la evaluarea initiala), glicemie a jeun si hemoglobina glicozilata (la pacientii diabetici) si ecografie de colecist (obligatorie fiecare 6 luni pe toata durata tratamentului). Daca doza eficienta pentru controlul bolii a fost stabilita la 3 luni, evaluarea la 6 luni va viza doar reactiile adverse la tratament: glicemie a jeun, hemoglobina glicozilata si ecografie de colecist .

B. La începutul fiecărui an nou de tratament: se va întrerupe lanreotidum timp de 2 luni și se va face o evaluare imediat după această perioadă de pauză pentru a demonstra persistența bolii active. Această evaluare va cuprinde toți parametrii obligatorii de la inițierea terapiei (atât cei de evaluare minimă cât și cei de evaluare complementară)

## **2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH în OGTT < 1 ng/ml (RIA) sau 0.4 ng/ml (IRMA) sau media GH profil pe 24 h < 2.5 ng/ml
- IGF1 normal

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie controlată
- GH în OGTT nesupresibil
- media GH profil pe 24 ore < 2.5 ng/ml
- IGF1 normal

A. Criterii pentru eficiența terapeutică minimă

- Simptomatologie controlată
- GH în OGTT nesupresibil sau media GH profil pe 24 ore > 2.5 ng/ml, dar care s-au redus cu peste 50% față de cele înregistrate înainte de tratament la nadirul GH în OGTT sau la media profilului GH pe 24 ore.

## **3. Criterii de ineficiență terapeutică:**

- Simptomatologie evolutivă
- GH nesupresibil sau media GH profil pe 24 ore > 2.5 ng/ml, ale căror valori nu s-au redus cu peste 50% față de cele înregistrate înainte de tratament la nadirul GH în OGTT sau la media profilului GH pe 24 ore.
- Tumora hipofizară evolutivă
- Complicații evolutive ale acromegaliei sub tratament

## **4. Procedura de avizare a terapiei:**

La inițierea terapiei cu lanreotidum avizul de principiu al comisiei CNAS va fi dat pentru un an de tratament cu doza minimă de 30 mg (1 fiolă Somatuline) la 14 zile.

a) Dacă medicul evaluator nu constată necesitatea creșterii ritmului acestei doze, reevaluarile din primul an de tratament (la 3, 6 și 12 luni) împreună cu cea de la 14 luni (după 2 luni de pauză) vor fi trimise *imediat după evaluarea de la 14 luni* într-un dosar unic comisiei CNAS care va reaviza anual tratamentul cu lanreotidum.

b) Dacă medicul evaluator constată la evaluările de 3 și 6 luni necesitatea creșterii ritmului de administrare el are obligația de a transmite *imediat* documentația justificativă către CNAS care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice. Până la obținerea aprobării CNAS, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

c) Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu lanreotidum sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va transmite *imediat* CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

## **5. Evaluarea rezultatului terapeutic anual și decizia de a continua sau opri acest tratament**

se va face după criteriile Consensului de diagnostic al acromegaliei evolutive (vezi parametrii de evaluare obligatorii). Reavizarea anuală se va face în condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A, B sau C și a persistenței bolii active după 2 luni de la întreruperea tratamentului cu lanreotidum.

## **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (INTRERUPERE) DIN PROGRAM A TRATAMENTULUI CU LANREOTIDUM**

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A, B sau C
- Pacienți care au criterii de ineficiență terapeutică
- Pacienți cu acromegalie neoperată care au beneficiat 6 luni de tratament cu lanreotida și nu au contraindicații pentru chirurgie hipofizară. După efectuarea tratamentului chirurgical pacienții pot deveni eligibili conform condițiilor de includere.
- Pacienți cu acromegalie și secreție mixtă de GH și prolactină care nu au dovezi ale ineficienței terapiei cu cabergolina în doze de minim 4 mg/săptămână, cel puțin 3 luni. Acești pacienți pot deveni eligibili pentru tratamentul cu lanreotidum, după un trial ineficace la cabergolinum, în condițiile protocolului prezent.
- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu lanreotidum documentate și comunicate CNAS.
- Complianta scăzută la tratament și monitorizare sau comunicarea deficitară a rezultatelor monitorizării către CNAS.





**PROTOCOL**

Privind facilitarea accesului la tratamentul cu Lanreotidum al pacienților cu Tumori  
Neuroendocrine Gastro-Entero-Pancreatice și Pulmonare

**CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC  
ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENTII CU TUMORI  
NEUROENDOCRINE**

**Tumori Neuroendocrine** afectează celulele sistemelor nervos și endocrin, care produc și secretă hormoni reglatori. Locurile de origine comune ale tumorilor neuroendocrine includ (1) pancreasul endocrin; (2) glandele paratiroide, adrenale sau hipofiza; (3) celulele producătoare de calcitonină ale glandei tiroide (care cauzează carcinomul medulo-tiroidian; (4) celulele argentafine ale tractului digestiv (care produc tumorile carcinoide). Tumori neuroendocrine sunt rare: de exemplu cu o incidență anuală estimată la 3-6 cazuri la un milion de locuitori. Tumori neuroendocrine pot fi împărțite în două mari categorii: tumori cu simptomatologie clinică, denumite de aceea tumori neuroendocrine funcționale (de exemplu insulinoamele, gastrinoamele, VIP-oamele, glucagonoamele și tumori le carcinoide) și cele fără simptomatologie clinică evidentă, denumite tumori neuroendocrine non-funcționale. Majoritatea tumorilor neuroendocrine (cu excepția insulinoamelor) sunt maligne și metastazează în mod obișnuit în nodulii limfatici și în ficat și mai rar în oase, plămân și alte organe. În ciuda metastazării, aceste tumori sunt, de obicei, tumori cu creștere lentă și cu activitate mitotică redusă și se prezintă frecvent cu un debut insidios. Diagnosticul și tratamentul tumorilor neuroendocrine necesită colaborarea între diferite specialități, utilizând metode specifice biochimice, radiologice și chirurgicale. Specialitățile implicate în managementul pacienților cu tumori neuroendocrine includ endocrinologi, anatomopatologi, radiologi (inclusiv specialiști de medicină nucleară) ca și oncologi medicali, de radioterapie și chirurghi oncologi. Managementul tumorilor neuroendocrine prin modalități chirurgicale, medicale și prin radioterapie este determinat de glandele implicate, agresivitatea și stadiul tumorii, nivelul de hormoni produs și necesitățile individuale ale pacienților. În urma diagnosticului inițial se realizează includerea într-una dintre cele șase subtipuri de tumori neuroendocrine: MEN 1, MEN 2, tumori carcinoide, tumori ale celulelor insulare, feocromocitom, sau tumori neuroendocrine slab diferențiate (cu grad înalt sau anaplastice) sau carcinoame cu celule mici sau tumori pulmonare atipice. Tumori de tip MEN (Multiple Endocrine Neoplasia) sunt tumori ce afectează organele endocrine. Sunt descrise două tipuri de MEN: MEN 1 (sindrom Wermer) este un sindrom moștenit autozomal dominant ce afectează în principal glandele paratiroide (provocând hipertiroidism), hipofiza și pancreasul endocrin; MEN 1 poate fi de asemenea asociat cu tumori carcinoide ale timusului și plămânilor, lipoame multiple și angioame cutanate. MEN 2 este de asemenea cu transmitere autosomal dominantă și asociat cu tumori ale glandei tiroide, glandei suprarenale, (de multe ori feocromocitom) și glandelor paratiroide. Tratamentul inițial al sindroamelor MEN este rezecția chirurgicală. Atunci când se asociază un insulinom sau glucagonom se recomandă stabilizarea prechirurgicală a pacientului și tratamentul cu Lanreotidum. Tumori carcinoide sunt tumori rezultate din celulele argentafine localizate la nivelul tractului respirator, timus, pancreas, stomac, tract intestinal. Dintre tumorile carcinoide 66% apar la nivelul intestinului subțire, localizarea apendiculară fiind cea mai frecventă. Tumori carcinoide asociate cu MEN 1 apar cel mai frecvent la nivelul tractului intestinal și la nivelul plămânului. Peste 50% dintre pacienții cu tumori carcinoide vor trăi mai mult de 5 ani din momentul diagnosticului.

Tumorile carcinoide pot să secrete o varietate mare de hormoni incluzând aici ACTH, hCG, somatostatina, serotonină, histamină și tahikinină. Sindromul carcinoid descrie simptomatologia asociată secreției de serotonină, histamină sau tahikinină în sistemul circulator ceea ce duce la apariția simptomatologiei clasice: flush cutanat tranzitor, crampe abdominale și diaree. În plus 33% dintre pacienți dezvoltă complicații valvulare cardiace. În funcție de rezultatele investigațiilor radiologice, sindromul carcinoid este clasificat ca fiind localizat, locoregional sau metastazat. Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată de câte ori tumora este localizată. Lanreotidum este recomandat pentru tratamentul pacienților care au fie simptomatologia clasică de sindrom carcinoid, fie diaree apoasă profuză asociată cu secreția VIP, ca și prevenirea crizei aminice asociată cu chirurgia, anestezia și chimioterapia la pacienții cu tumori carcinoide funcționale. Profilul de siguranță al acestor medicamente este de asemeni foarte bun, iar rezistența completă la tratament este apreciată la < 10%.

## **I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU LANREOTIDUM**

### **1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu Lanreotidum**

Pacientul prezintă diagnostic anatomopatologic de tumoră neuroendocrină sau diagnostic clinic de sindrom carcinoid și se încadrează în una din următoarele situații:

- A. În urma stabilirii diagnosticului anatomopatologic de tumoră neuroendocrină.
- B. Pre-, peri- și post-operator pentru pacienții cu diagnosticul de tumoră neuroendocrină. Post-operator acești pacienți pot deveni eligibili pentru tratamentul cu Lanreotidum dacă se constată creșteri ale valorilor sanguine de cromogranină A, histamină, serotonină sau dacă simptomatologia indică reapariția sindromului carcinoid.

### **2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu Lanreotidum (evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

- A. Caracteristici clinice de sindrom carcinoid, certificate de:
  - a. Niveluri crescute de cromogranină A, 5-HIAA urinar (24 de ore)
  - b. Niveluri plasmatice crescute a uneia dintre sau a mai multor determinări hormonale de metanefrină, catecolamine, creatinină, gastrină, somatulină, insulină, ACTH, prolactină, calcitonină, TSH, PTH, LH/FSH, enolază neuronală specifică
  - c. Confirmarea masei tumorale: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare și dimensiuni; Octreoscan pozitiv atunci când este posibil.

*NB. Absența restului tumoral la ex. CT postoperator în condițiile criteriilor a. și b. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.*

- B. Diagnosticul anatomopatologic de tumoră neuroendocrină
- C. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapiilor urmate și a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

### **3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu Lanreotidum:**

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienții diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina
- Dozări hormonale
- Ecografie colecist

## **II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU LANREOTIDUM A TUMORILOR NEUROENDOCRINE**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de posibilitatea intervenției chirurgicale, dorința

pacienților de a suporta intervenția chirurgicală (documentată în scris) și de prezența complicațiilor specifice

a) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, fosfatemie, transaminaze, - **criterii pentru complicațiile metabolice**

b) Consult cardiologic clinic, echocardiografie și EKG - **criterii pentru complicațiile cardiovasculare**

c) Analize hormonale pentru evaluare tipului tumoral - **criterii de complicații endocrine**

### **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU TUMORĂ NEUROENDOCRINĂ ÎN TRATAMENT CU LANREOTIDUM (SOMATULINE PR 30 mg)**

Ținând cont de variabilitatea sensibilității tumorilor la analogii de somatostatină, este recomandat să se înceapă tratamentul cu o injecție test, pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreții tumorale) și toleranța.

Dacă nu există răspuns după prima injecție tratamentul trebuie reevaluat.

Doza inițială este de o injecție intramusculară la fiecare 14 zile. În cazul unui răspuns insuficient, apreciat după simptomele clinice (eritem, steatoree) frecvența poate crește la o injecție la fiecare 10 zile.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

#### **Atenționări și precauții speciale**

La pacienții diabetici non-insulino dependenți trebuie monitorizate valorile glicemiei.

La pacienții diabetici insulino dependenți dozele de insulină trebuie reduse inițial cu 25% apoi adaptate la nivelul glicemiei care trebuie monitorizat la acești pacienți odată cu începerea tratamentului.

La pacienții nediabetici, în unele cazuri, se poate observa, în timpul controalelor de rutină, creșteri tranzitorii ale glucozei sanguine care nu necesită tratament cu insulină.

În sindroamele carcinoide lanreotida trebuie prescrisă doar după ce se exclude prezența unei tumori obstruative intestinale.

În cazul unui tratament prelungit, la începutul tratamentului și la fiecare 6 luni, este recomandat să se efectueze o ecografie a vezicii biliare. Apariția steatoreei semnificative și persistente justifică tratamentul complementar cu extracte pancreatice.

În caz de insuficiență hepatică sau renală, pentru a adapta în caz de nevoie intervalele dintre doze, trebuie monitorizate funcțiile hepatice și renale.

Pacienții tratați trebuie avertizați despre posibilele anomalii de fertilitate și necesitatea utilizării contraceptivelor în timpul tratamentului și timp de încă 3 luni după întreruperea acestuia.

**De asemenea, Somatuline Autogel este indicat în tratarea simptomelor asociate tumorilor neuroendocrine.**

*Somatuline Autogel 60 mg*—soluție injectabilă cu eliberare prelungită, conține lanreotida 65,4 mg sub forma de acetat de lanreotida 79,8 mg, asigurând injectarea a 60 mg lanreotidă.

Doza inițială recomandată este de 60 mg – 120 mg lanreotida administrată la interval 28 de zile.

Doza trebuie ajustată în funcție de gradul de ameliorare a simptomelor.

Somatuline Autogel trebuie injectat subcutanat profund, în fesă. Acul trebuie introdus cu toată lungimea sa, perpendicular pe suprafața pielii.

Până în prezent nu există experiență privind administrarea Somatuline Autogel la copii, de aceea nu se recomandă utilizarea acestui tip de medicament la copii.

Studii farmacologice efectuate la animale și om au evidențiat că lanreotidum, ca și

somatostatina și analogii săi poate produce o inhibare temporară a secreției de insulină și glucagon. De aceea, pacienții diabetici tratați cu Somatuline Autogel pot prezenta o ușoară modificare tranzitorie a glicemiei. Glicemia trebuie monitorizată pentru a stabili dacă este necesară ajustarea tratamentului antidiabetic.

#### **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU LANREOTIDUM**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu Lanreotidum vor fi efectuate de un **medic specialist dintr-o clinică universitară**, numit mai jos **medic evaluator**.

##### **1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):**

În primul an de tratament la 3, 6 și 12 luni pentru stabilirea dozei eficiente de terapie și monitorizarea reacțiilor adverse la tratament.

##### **2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

###### **A. Criterii de control terapeutic optim:**

- Simptomatologie controlată
- Revenirea la normal a valorilor de Cromogranină A și 5-HIAA urinar

###### **B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:**

- Simptomatologie ameliorată
- Reducerea cu aproximativ 50% a valorilor de Cromogranină A și 5-HIAA urinar

###### **C. Criterii de control terapeutic minimal:**

- Simptomatologie ameliorată
- Reducerea cu mai puțin de 50% a valorilor de Cromogranină A și 5-HIAA urinar

##### **3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea dozei și/sau frecvenței de administrare) :**

- Simptomatologie evolutivă
- Creșterea valorilor de Cromogranină A și 5-HIAA urinar sub tratament
- Tumora evolutivă
- Complicații evolutive sub tratament

##### **4. Procedura de avizare a terapiei:**

La inițierea terapiei cu Lanreotidum avizul de principiu al comisiei CNAS va fi dat pentru un an de tratament cu doza de 30 mg la 14 de zile.

a) Dacă medicul evaluator nu constată necesitatea creșterii ritmului acestei doze, reevaluările din primul an de tratament (la 3, 6 și 12 luni) împreună cu cea de la 14 luni (după 2 luni de pauză) vor fi trimise *imediat după evaluarea de la 14 luni* într-un dosar unic comisiei CNAS care va reaviza anual tratamentul cu Lanreotidum.

b) Dacă medicul evaluator constată la evaluările de 3 și 6 luni necesitatea creșterii ritmului de administrare el are obligația de a transmite *imediat* documentația justificativă către Comisia CNAS care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice. Până la obținerea aprobării CNAS, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

c) Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu Lanreotidum sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va transmite *imediat* Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

**5. Evaluarea rezultatului terapeutic anual și decizia de a continua sau opri acest tratament** se va face după criteriile Consensului de diagnostic al tumorilor neuroendocrine (vezi parametrii de evaluare obligatorie). Reavizarea anuală se va face în condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A, B sau C și a persistenței bolii active după 2 luni de la întreruperea tratamentului cu Lanreotidum.

**V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (INTRERUPERE) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU LANREOTIDUM A TUMORILOR NEUROENDOCRINE**

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A, B sau C
- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu Lanreotidum documentate
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare.

**Prescriptori:** medici endocrinologi, cu respectarea protocolului actual și cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

**COMISIA DE DIABET ȘI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII PUBLICE**

## **CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU ACROMEGALIE**

**Acromegalia** este o boală rară, cu o incidență anuală estimată la 4-6 cazuri la un milion de locuitori. Se caracterizează prin hipersecreție de hormon de creștere (growth hormone, GH) și în peste 95% din cazuri se datorează unui adenom hipofizar cu celule somatotrope, care la aproximativ 80% din pacienți este un macroadenom (cu diametru peste 10 mm). Acromegalia este o boală cronică, lent progresivă, insidioasă, adesea diagnosticul ei fiind făcut tardiv, după câțiva ani de evoluție, ceea ce favorizează apariția complicațiilor metabolice, cardiovasculare, neurologice, oncologice, care scad calitatea și durata de viață și cresc costurile serviciilor medicale adiacente. Tratamentul chirurgical în macroadenoamele hipofizare înregistrează o rată a vindecării de sub 50%, iar radioterapia hipofizară este urmată de un răspuns lent atingând valori acceptabile de GH la doar 60% din pacienți după 10 ani de la tratament. Aceasta cu prețul unor reacții adverse notabile (insuficiența hipofizară la peste 50%, nevrita optică 5%). În perioada de constituire a efectelor radioterapiei sau dacă acestea nu au fost cele așteptate este necesar un control medicamentos al bolii. Terapia cu analogi de somatostatina (ex. octreotid, lanreotida) este unanim acceptată pentru tratamentul tuturor pacienților cu acromegalie activă, care nu au beneficiat de chirurgie sau radioterapie curativă sau au comorbidități ce contraindică terapia chirurgicală de primă intenție. Tratamentul cu octreotid- Sandostatin LAR este foarte eficient în controlul hipersecreției de GH și la peste 20% din pacienți înregistrează și scăderea semnificativă a volumului tumoral. Profilul de siguranță al acestor medicamente este de asemenea foarte bun, iar rezistența completă la tratament este apreciată la < 10%.

### **I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU SANDOSTATIN LAR**

#### **1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu Sandostatin LAR**

Pacientul prezintă acromegalie în evoluție și se încadrează în una din următoarele situații:

- A. Pacienți operați și iradiați în primii 10 ani după radioterapie. Pacienții din această categorie, nevindecați după dubla terapie pot beneficia de tratament cu octreotidum (Sandostatin LAR) fără a depăși 10 ani de la terminarea radioterapiei. Pacienții care au depășit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi evaluați și tratați prin radiochirurgie stereotaxică sau reoperați, după care pot deveni eligibili pentru tratament cu Sandostatin LAR.

- B. Postoperator, in conditiile contraindicatiilor majore pentru radioterapie, documentate in dosarul pacientului. Pacientii din aceasta categorie pot beneficia de tratament cu Sandostatin LAR pe durata mentinerii contraindicatiei pentru radioterapie daca s-a dovedit eficienta terapiei cu Sandostatin LAR.
- C. Postoperator, la pacientii tineri, de vârsta fertila, fără insuficiență gonadotropă postoperatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate. Pacientii din aceasta categorie pot beneficia de tratament cu Sandostatin LAR până la vârsta de 29 de ani, indiferent de vârsta la care au fost operați sau pe o perioada de 5 ani<sup>1</sup> postchirurgical, dacă au fost operati la o varsta mai mare de 24 de ani.
- D. Postiradiere, in primii 10 ani dupa radioterapie in conditii de inoperabilitate stabilite medical si specificate in dosarul pacientului. Pacientii din aceasta categorie pot beneficia de tratament cu Sandostatin LAR fara a depasi 10 ani de la terminarea radioterapiei in situatia mentinerii contraindicatiei pentru interventia chirurgicala. Pacientii care au depasit 10 ani de la ultima iradiere hipofizara vor fi evaluati si tratati prin radiochirurgie stereotaxica sau reoperati, dupa care pot deveni eligibili pentru tratament cu Sandostatin LAR.
- E.Preoperator: pacienți cu macroadenoame hipofizare fără compresie pe structurile neurologice de vecinătate. Pacientii din aceasta categorie pot beneficia de tratament cu Sandostatin LAR maxim 6 luni preoperator, pentru reducerea volumului tumoral si imbunatatirea conditiilor de operabilitate.

## **2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru initierea tratamentului cu Sandostatin LAR ( evaluari nu mai vechi de 6 luni):**

A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

a. Supresia GH in hiperglicemia provocata (se adm. p.o. 75 g glucoza)

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Glicemie					
GH					

Interpretare: in acromegalie nu apare supresia  $GH < 1 \text{ ng/ml}$  (metode RIA clasice) sau  $GH < 0.4 \text{ ng/ml}$  (cu metode de dozare ultrasensibile IRMA)



b. IGF1. O valoare crescuta sustine dg. de acromegalie activa. O valoare normala a IGF1, in conditiile unui GH nesupresibil în hiperglicemie nu exclude eligibilitatea la tratament.

c. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) poate inlocui la pacienții cu diabet testul de supresie la hiperglicemie provocată. La acromegali GH este detectabil în toate probele. La normal GH este < 0.4 ng/ml (metode RIA clasice) in cel putin 2 probe.

d. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime- cranial, transversal.

*N.B. Absenta restului tumoral la ex. CT postoperator in conditiile criteriilor a. b. si c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.*

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (sustinute prin documente anexate), a terapii urmate și a contraindicațiilor terapeutice (sustinute prin documente anexate).

## II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU SANDOSTATIN LAR

Pacientii eligibili vor fi prioritizati in functie de varsta, avand prioritate cei tineri si de prezenta a cel putin una dintre complicatiile specifice acromegaliei (cardiovasculare, respiratorii, metabolice) documentate prin :

a) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, fosfatemie, transaminaze, - ***criterii pentru complicațiile metabolice.***

b) Consult cardiologic clinic, echocardiografie și EKG- ***criterii pentru complicațiile cardiovasculare***

c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală – ***criterii pentru complicațiile neurooftalmice***

d) Polisomnografie cu și fără respirație sub presiune (CPAP) – ***criterii pentru depistarea și tratarea apneei de somn***

e) Colonoscopie ***criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potential malign***

## III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU ACROMEGALIE ÎN TRATAMENT CU SANDOSTATIN LAR

Terapia cu Sandostatin LAR se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Sandostatin LAR

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doza de 20 mg Sandostatin LAR administrat la intervale de 4 săptămâni, timp de 3 luni.

Ajustările ulterioare ale dozei trebuie să se bazeze pe nivelele de GH și IGF-1 (conform protocolului) și pe evaluarea simptomatologiei caracteristice acromegaliei.

Pentru pacienții la care, după o perioadă de 3 luni de tratament cu Sandostatin LAR, nu există un control clinic (simptomatologic) și un control al parametrilor GH, IGF-1, doza poate fi crescută la 30 mg administrată la intervale de 4 săptămâni.

Pentru pacienții cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentrațiile de GH sub 1 μg/l și cu nivele normalizate de IGF-1 la doza de 20 mg la interval de 4 săptămâni timp de 3 luni se poate reduce doza la 10 mg Sandostatin LAR la interval de 4 săptămâni.

În special la acest grup, la care se administrează o doză mică de Sandostatin LAR se recomandă o monitorizare atentă a controlului adecvat al concentrațiilor de GH și IGF-1 și a evoluției semnelor și/sau simptomelor de acromegalie.

În centrele de endocrinologie care au dotarea și experiența necesară se recomandă ca înainte de a începe tratamentul cu Sandostatin LAR să se efectueze un test de supresie cu octreotid (măsurarea hormonului somatotrop – GH orar, timp de 6 ore, după octreotid 100 μg sc). Această testare este opțională.

#### **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU SANDOSTATIN LAR**

Reevaluarile pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu Sandostatin LAR vor fi efectuate de un ***medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară***, numit mai jos ***medic evaluator***.

##### ***1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):***

- A. În primul an de tratament la 3, 6 și 12 luni pentru stabilirea dozei eficiente de terapie și monitorizarea reacțiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde valori ale GH si IGF1 (efectuate in aceleasi conditii ca la evaluarea initiala), glicemie a jeun si hemoglobina glicozilata (la pacientii diabetici) si ecografie de colecist (obligatorie fiecare 6 luni pe toata durata tratamentului). Daca doza eficienta pentru controlul bolii a fost stabilita la 3 luni, evaluarea la 6 luni va viza doar reactiile adverse la tratament: glicemie a jeun si hemoglobina glicozilata si ecografie de colecist .

B. La inceputul fiecărui an nou de tratament: se va intrerupe Sandostatin LAR timp de 3 luni si se va face o evaluare imediat după această perioada de pauză pentru a demonstra persistența bolii active. Aceasta evaluare va cuprinde toti parametri obligatorii de la initierea terapiei (atat cei de evaluare minima cat si cei de evaluare complementara)

## **2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH in OGTT < 1ng/ml (RIA) sau 0.4 ng/ml (IRMA) sau media GH profil pe 24 h <2.5 ng/ml
- IGF1 normal

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie controlată
- GH in OGTT nesupresibil
- media GH profil pe 24 ore <2.5 ng/ml
- IGF1 normal

A. Criterii pentru eficienta terapeutica minimala

- Simptomatologie controlată
- GH in OGTT nesupresibil sau media GH profil pe 24 ore >2.5 ng/ml, dar care s-au redus cu peste 50% fata de cele inregistrate inainte de tratament la nadirul GH in OGTT sau la media profilului GH pe 24 ore.

## **3. Criterii de ineficienta terapeutică:**

- Simptomatologie evolutiva
- GH nesupresibil sau media GH profil pe 24 ore >2.5 ng/ml, ale caror valori nu s-au redus cu peste 50% fata de cele inregistrate inainte de tratament la nadirul GH in OGTT sau la media profilului GH pe 24 ore.
- Tumora hipofizara evolutiva
- Complicatii evolutive ale acromegaliei sub tratament

Se va considera ineficienta terapeutica in conditiile lipsei de ameliorare a criteriilor mentionate dupa 3 luni de terapie combinate intre Sandostatin LAR 30mg/luna + Cabergolina 4mg/saptamana.

### **3. Procedura de avizare a terapiei:**

La initierea terapiei cu Sandostatin LAR avizul de principiu al comisiei CNAS va fi dat pentru un an de tratament cu doza de 20 mg (1 fiola Sandostatin LAR) la 30 zile.

a) Daca medicul evaluator nu constata necesitatea modificarii acestei doze la 3 luni de tratament, reevaluarile din primul an de tratament (la 3, 6 si 12 luni) împreună cu cea de la 15 luni (după 3 luni de pauză) vor fi trimise *imediat dupa evaluarea de la 15 luni* intr-un dosar unic comisiei CNAS care va reaviza anual tratamentul cu Sandostatin LAR.

b) Daca medicul evaluator constata la evaluarile de 3 si 6 luni necesitatea modificarii dozei el are obligatia de a transmite *imediat* documentatia justificativa catre Comisia CNAS care, dupa analiza acesteia, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice. Pana la obtinerea aprobarii CNAS, pacientul va ramane pe schema anterioara de tratament.

c) Daca medicul evaluator constata aparitia unor reactii adverse majore la tratamentul cu Sandostatin LAR sau lipsa de complianta a pacientului la terapie/monitorizare va transmite *imediat* Comisiei CNAS decizia de intrerupere a terapiei.

### **5. Evaluarea rezultatului terapeutic anual și decizia de a continua sau opri acest tratament**

se va face după criteriile Consensului de diagnostic al acromegaliei evolutive (vezi parametrii de evaluare obligatorie). Reavizarea anuala se va face in condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A, B sau C și a persistenței bolii active după 3 luni de la întreruperea tratamentului cu Sandostatin LAR.

## **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (INTRERUPERE) DIN PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU SANDOSTATIN LAR**

- Pacienți care nu intrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A, B sau C
- Pacienti care au criterii de ineficienta terapeutică
- Pacienți cu acromegalie neoperata care au beneficiat 6 luni de tratament cu Sandostatin LAR și nu au contraindicații pentru chirurgie hipofizară. După efectuarea tratamentului chirurgical pacientii pot deveni eligibili conform conditiilor de includere.
- Pacienti cu acromegalie si secretie mixta de GH si prolactina care nu au dovezi ale ineficacitatii terapiei cu cabergolina in doze de minim 4 mg/saptamana, cel putin 3 luni.

Acești pacienți pot deveni eligibili pentru tratamentul cu Sandostatin LAR, după un trial ineficace la cabergolina, în condițiile protocolului prezent.

- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu Sandostatin LAR documentate și comunicate Comisiei CNAS. Complianta scăzută la tratament și monitorizare sau comunicarea deficitară a rezultatelor monitorizării către Comisia CNAS.

**Prescriptori:** medici endocrinologi, cu respectarea protocolului actual și cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

## **COMISIA DE DIABET SI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SANATATII PUBLICE**

Bolile creșterii și dezvoltării au o mare capacitate de influențare a opiniei publice tocmai prin impactul lor emoțional conjugat cu caracterul lor foarte vizibil precum și cu prevalența lor considerabilă în cadrul patologiei cronice generale a copilului. Tulburările de creștere staturală prin deficit reprezintă statistic cel puțin 2.5% din populația infantilă 3-16 ani. Cifra procentuală este mare, chiar foarte mare și ascunde o cohortă impresionantă de frustrări și de suferința pură din partea celor de la care societatea este pregătită cel mai puțin să suporte - copiii. Desigur nici frustrările părinților nu pot fi neglijate după cum nici cheltuielile pe care societatea le face pentru compensarea diferitelor handicapuri rezultate din *neaplicarea* măsurilor (tratamentelor) necesare nu pot fi nici ele neglijate.

### SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII

- Promovarea în termen scurt a unei creșteri liniare compensatorii la hipostaturali
- Promovarea creșterii lineare în termen lung la hipostaturali
- Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ; atingerea înălțimii finale a populației normale, dacă este posibil
- Asigurarea securității terapeutice

## I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE

### 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH

1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la **copiii cu deficiență demonstrabilă de hormon de creștere (STH)**, deficiență demonstrabilă prin investigații biochimice, hormonale și auxologice. **Sindromul Russell Silver** este considerat o deficiență de STH cu trăsături particulare și are aceeași indicație de principiu. Următoarele aserțiuni merită luate în considerație în scopul maximizării beneficiului terapeutic:

- Deficitul statural trebuie să fie peste 2.5 SD
- Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere
- Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste negative ale secreției GH (insulina, arginina-GHRH, clonidina, glucagon-propranolol) sau 1 test negativ și o valoare a IGF I în ser < 50 ng/ml.

1.2. Terapia cu rhGH (somatropinum) este recomandabilă de asemenea **copiilor cu sindrom Turner și sindrom Noonan** (TS și TN). Următoarele aserțiuni merită luate în considerație în scopul maximizării beneficiului terapeutic:

- diagnosticul și tratamentul la vârsta cât mai mică (nu înainte de 3 ani de vârstă, totuși)
- introducerea la o vârstă adecvată a terapiei cu hormoni sexuali la vârsta pubertății.

1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii prepuberi cu **insuficiență renală cronică** cu condiția să aibă:

- status nutrițional optim
- anomalii metabolice minimizate, filtratul glomerular peste 25 ml/min
- terapia steroidă redusă la minim.

1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la **copiii mici pentru vârsta gestațională (SGA, MVG)** este indicată (are licența EMEA) și este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care:

- Au greutatea la naștere <2500 g (m) sau <2000 g (f) sau lungime < 2.5 SD sub media nou-născuților la termen
- Au la 4 ani o statură <2.5 SD
- Au vârsta osoasă mai mică decât vârsta
- Au IGF I sub 100 ng/ml

1.5. Terapia cu rhGH (somatropinum) la copiii cu **hipotrofie staturală idiopatică** se administrează la copiii care:

- Au o statura <3 SD
- Au vârsta osoasă mai mică decât vârsta cu 2 ani
- Au IGF I sub 100 ng/ml

1.6. Terapia cu rhGH (somatropinum) trebuie reevaluată și, în mod obișnuit, întreruptă în caz de scădere a vitezei de creștere în primul an sub 50% față de pretratament.

Terapia trebuie în mod normal stopată la atingerea înălțimii finale. Problemele persistente și necorectabile de aderență la tratament trebuie considerate parte a procesului de reevaluare.

1.7. Considerații tehnice

- Standardele antropometrice recomandate sunt ale lui A Prader et al, Helv Paediatr Acta , 1989.
- Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959.
- Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 7 ng/ml inclus
- Viteza de creștere la care se recomandă reevaluarea este < 5 cm/an

## **2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu rhGH (evaluări nu mai vechi de 3 luni):**

- criterii antropometrice
- radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă;
- dozare IGF I;
- dozare GH după minim 2 teste de stimulare (insulină, arginină-GHRH, clonidină, glucagon-propranolol).

## **3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 3 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu rhGH:**

- Biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene, suprarenale sau gonadice atunci când contextul clinic o impune.
- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

## **II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ**

Deficiența staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situație "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene. În cazuri de forță, pacienții cu deficiență de hormon somatotrop trebuie să rămână în tratament în orice caz iar în rândurile lor ar trebui să primească tratament cei cu întârzierile staturale cele mai mari (4-6 deviații standard sub media vârstei).

## **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ**

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii. Continuarea tratamentului poate fi asigurată printr-un protocol de share-care cu un medic de familie acordat.

Se administrează în injecții subcutanate zilnice 25-75 mcg/kg corp somatropină biosintetică (Norditropin, Genotropin, Nutropin) până la terminarea creșterii (vezi mai sus), apariția stopului statural (idem) sau apariția efectelor adverse serioase (vezi prospectele).

## **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)**

Evaluarea si reevaluarea pacienților se face de către un medic specialist dintr-o clinică universitară de Endocrinologie (București, Craiova, Constanța, Iași, Tg Mureș, Cluj, Timișoara) numit de către manageri *evaluator*. Eficacitatea se apreciază la interval de 3 luni după:

- criteriul *auxologic* (viteza de creștere) care trebuie să fie cel puțin 50% mai mare decât înainte de tratament;
- criteriul *de laborator* (valoare IGF mai mare de 100 ng/ml, hemogramă, biochimie);
- *clinic* (efecte adverse).

Rezultatul reevaluării poate fi:

- Ajustarea dozei zilnice
- Oprirea temporară sau definitivă a tratamentului.

Procedura de avizare

Medicul evaluator trimite CJAS propunerea pentru avizul de principiu pentru 1 an de tratament. În caz pozitiv, emite scrisoarea medicală de implementare pentru 3 luni a tratamentului de către medicul de familie la care se presupune că este arondat. După 3 luni, pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacității și monitorizare. Ciclul se repetă.

Prescriptori: medici endocrinologi, cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Judetene de Asigurari de Sanatate.

## **COMISIA DE DIABET SI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SANATATII PUBLICE**



**I. Definiția afecțiunii**

Tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice (GEP/NET):

- tumori carcinoide cu prezenta sindromului carcinoid
- VIPom
- glucagonom
- gastrinom/sindrom Zollinger-Ellison
- insulinom
- tumori secretante de factor de eliberare a hormonului de creștere (GRF)

**II. Stadializarea afecțiunii**

Tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice (GEP/NET)

**III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

Pacienți de ambe sexe, cu diagnostic confirmat (clinic, paraclinic și anatomo-patologic) de tumoră neuroendocrină gastro-entero-pancreatică funcțională.

Din punct de vedere clinic este necesară prezența simptomatologiei specifice fiecărui tip de tumoră, astfel:

- Tumori carcinoide cu caracteristici de sindrom carcinoid: flushing cutanat și diaree
- VIP-om: diaree secretorie severă
- Glucagonom: eritem necrolitic migrator
- Gastrinom/sindrom Zollinger-Ellison: ulcer peptic, diaree
- Insulinom: hipoglicemie
- Tumori secretante de factor de eliberare a hormonului de creștere (GRF): simptomatologie asemănătoare acromegaliei.

Evaluările paraclinice ale markerilor biologici tumorali efectuate sunt, de asemenea, specifice fiecărui tip de tumoră, astfel:

- Tumori carcinoide cu caracteristici de sindrom carcinoid: serotonină plasmatică, cromogranină A plasmatică și acid 5-hidroxiindolacetic urinar (24 ore)
- VIP-om: VIP plasmatic
- Glucagonom: glucagon plasmatic
- Gastrinom/sindrom Zollinger-Ellison: gastrină plasmatică
- Insulinom: insulină plasmatică
- Tumori secretante de factor de eliberare a hormonului de creștere (GRF): GH plasmatic și IGF-1 plasmatic.

Confirmarea masei tumorale se poate face prin TC sau IRM (localizare și dimensiuni). De asemenea, masa tumorală poate fi evidențiată și prin test Octreoscan, atunci când astfel de evaluare este disponibilă.

**IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Pacienții controlați adecvat prin tratament subcutanat cu Sandostatin

Se recomandă începerea tratamentului prin administrarea dozei de 20 mg Sandostatin LAR, la intervale de 4 săptămâni. Tratamentul subcutanat cu Sandostatin trebuie continuat cu doza anterioară eficientă timp de 2 săptămâni după prima injectare a Sandostatin LAR.

Pacienți netratați anterior cu Sandostatin

Se recomandă începerea tratamentului prin administrare subcutanată a dozei de 0,1 mg Sandostatin, de 3 ori pe zi, pentru o scurtă perioadă (aproximativ 2 săptămâni) pentru a se evalua răspunsul și tolerabilitatea sistemică la octreotidă, înaintea inițierii tratamentului cu Sandostatin LAR așa cum este descris anterior.

La pacienții ale căror simptome și markeri biologici sunt bine controlați după 3 luni de tratament, doza poate fi redusă la 10 mg Sandostatin LAR la intervale de 4 săptămâni.

La pacienții ale căror simptome sunt numai parțial controlate după 3 luni de tratament, doza poate fi crescută la 30 mg Sandostatin LAR la intervale de 4 săptămâni.

În timpul tratamentului cu Sandostatin LAR se recomandă ca în zilele în care simptomele asociate tumorilor neuroendocrine gastro-entero-pancreatice se intensifică să se administreze suplimentar subcutanat Sandostatin în dozele utilizate anterior tratamentului cu Sandostatin

LAR. Acest lucru apare mai ales în primele 2 luni de tratament, până la atingerea concentrațiilor terapeutice de octreotidă.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Sandostatin LAR.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Sandostatin LAR.

Utilizarea la vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Sandostatin LAR.

Utilizarea la copii

Experiența referitoare la administrarea Sandostatin LAR la copii este foarte limitată.

Perioada de tratament

Nedeterminată, în condițiile în care există beneficiu terapeutic manifest și nu apar reacții adverse grave.

## **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

La 2 săptămâni după începerea tratamentului subcutanat cu Sandostatin (pentru pacienții netratați anterior cu octreotidă)

- determinarea valorilor markerilor biologici tumorali pentru evaluarea răspunsului terapeutic
- evaluarea profilului tolerabilitate sistemică la administrarea de octreotidă

La 3 luni după începerea tratamentului cu Sandostatin LAR

- determinarea valorilor markerilor biologici tumorali pentru evaluarea răspunsului terapeutic la administrarea de Sandostatin LAR în funcție de care se menține, se reduce sau se crește doza administrată
- evaluarea profilului tolerabilitate sistemică la administrarea de octreotidă

La intervale de 6 luni după menținerea/modificarea dozei

- determinarea valorilor markerilor biologici tumorali pentru evaluarea răspunsului terapeutic la administrarea de Sandostatin LAR în funcție de care se menține, se reduce sau se crește doza administrată
- examinare imagistică pentru evidențierea masei tumorale
- evaluarea profilului tolerabilitate sistemică la administrarea de octreotidă

## **VI. Criterii de excludere din tratament :**

### **- Reacții adverse**

Reacții adverse grave determinate de tratament care fac imposibilă continuarea acestuia.

### **- Co-morbidități**

N/A

### **- Non-responder**

Lipsa completă a beneficiului terapeutic în cazul administrării dozei maxime prescrise

### **- Non-compliant**

N/A

## **VII. Reluare tratament (conditii) –N/A**

## **VIII. Prescriptori**

Medici specialiti oncologie medicala

Medici specialiti endocrinologi

**I. Definiția afecțiunii**

Sindromul Prader-Willi (SPW) este o afecțiune genetică definită prin: hipotonie neonatală cu marcate dificultăți alimentare și deficit de creștere în primele luni de viață, dismorfie facială caracteristică, hipostatură, extremități mici, obezitate cu debut în copilărie, hipogonadism, retard mintal ușor/ moderat și comportament particular.

**II. Stadializarea afecțiunii**

Sindromul Prader Willi evoluează practic în 2 etape mari:

- Prima etapă caracterizată prin hipotonie marcată și dificultăți la alimentare (copilul necesitând frecvent gavaj), care duc la creștere insuficientă; etapa este limitată la primele luni de viață până la un an;
- A doua etapă debutează de obicei în jurul vârstei de un an și constă în creșterea apetitului cu consum exagerat de alimente care duce la apariția unei obezități marcate. Dezvoltarea psiho-motorie este ușor/ moderat întârziată.

**III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**

Hipersensibilitatea la somatotropină sau la oricare dintre excipienții produsului contraindică începerea medicației cu hormon de creștere.

Diagnosticul de SPW trebuie confirmat prin teste genetice adecvate.

Tratamentul cu hormon de creștere la pacienții cu SPW este indicat a fi început după vârsta de 2 ani.

Boala afectează în mod egal ambele sexe și tratamentul se face la fel la băieți și la fete.

Se recomandă ca tratamentul să fie introdus după realizarea unui bilanț: dozarea hormonului de creștere, măsurarea IGF-1, înregistrarea unui traseu polisomnografic.

La pacienții cu deficit izolat de STH instalat în copilărie (fără manifestări de boală hipotalamo-hipofizară sau antecedente de iradiere craniană), trebuie recomandate două teste în dinamică, exceptându-i pe cei cu concentrație mică de IGF-1 (scorul deviației standard  $<2$ ) la care se poate efectua un singur test. Valorile limită ale testului în dinamică trebuie să fie stricte.

În sindromul Prader-Willi tratamentul nu este indicat la copiii cu un ritm de creștere mai mic de 1 cm pe an, dar și la cei la care cartilajele de creștere sunt deja închise.

La pacienții adulți cu SPW, experiența privind tratamentul de lungă durată este limitată.

Dacă se instalează diabetul zaharat, se întrerupe administrarea de hormon de creștere.

Nu se recomandă începerea tratamentului în apropierea debutului pubertății.

**IV. Tratament (doze, condiții de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

**GENOTROPIN® 16 UI (5,3 mg); GENOTROPIN® 36 UI (12 mg) - Somatotropinum**

Dozele și schema de administrare trebuie să fie individualizate.

Somatropin se administrează injectabil, subcutanat, iar locul administrării trebuie schimbat pentru a preveni lipoatrofia.

În SPW tratamentul duce la îmbunătățirea creșterii și a compoziției organismului (raportului masă musculară/ țesut gras) la copii.

În general, se recomandă doza de 0,035 mg somatotropină/kg/zi sau 1 mg somatotropină/m<sup>2</sup>/zi. Doza zilnică nu trebuie să depășească 2,7 mg somatotropină.

## Dozele recomandate la copii

Indicație	Doza zilnică în mg/kg	Doza zilnică în mg/m <sup>2</sup>
Sindromul Prader-Willi la copii	0,035	1

Tratamentul cu hormon de creștere se recomandă în general până la închiderea cartilajelor de creștere

Somatropin nu trebuie amestecat cu alte medicamente și trebuie reconstituit numai cu ajutorul solventului furnizat.

### V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)

Monitorizarea tratamentului se realizează prin evaluare periodică (la 3 luni), cu aprecierea creșterii și dozarea GH.

În caz de miozita (foarte rar), se administrează o formă de *Somatropin* fără meta-cresol.

Somatotropina poate induce rezistență la insulină și, la anumiți pacienți, hiperglicemie. De aceea, pacienții trebuie supravegheați pentru a se evidenția o eventuală intoleranță la glucoză.

La pacienții cu diabet zaharat manifest, instituirea tratamentului cu somatotropină poate necesita ajustarea terapiei antidiabetice.

Se recomandă insistent testarea funcției tiroidiene după începerea tratamentului cu somatotropină și după modificările dozei.

În cazul deficitului de hormon de creștere secundar tratamentului afecțiunilor maligne, se recomandă urmărirea atentă a semnelor de recidivă a neoplaziei.

Copiii care șchiopătează în timpul tratamentului cu somatotropină trebuie examinați clinic privitor la posibile deplasări ale epifizelor la nivelul șoldului.

Dacă apar cefalee severă/ recurentă, tulburări de vedere, greață și/sau vărsături, se recomandă examinarea fundului de ochi pentru evidențierea unui eventual edem papilar.

La pacienții cu risc crescut pentru diabet zaharat (de exemplu, antecedente heredo-colaterale de diabet zaharat, obezitate, rezistență severă la insulină, acanthosis nigricans) trebuie efectuat testul de toleranță la glucoză orală.

Doza optimă a hormonului de creștere trebuie verificată la fiecare 6 luni.

### VI. Criterii de excludere din tratament :

*Somatropin* nu trebuie utilizat dacă există semne de activitate tumorală; tratamentul antitumoral trebuie definitivat înaintea începerii terapiei cu *Somaptropin*.

*Somatropin* nu trebuie utilizat pentru stimularea creșterii la copiii cu nucleii de creștere epifizari închiși.

Pacienții cu afecțiuni acute severe, cu complicații survenite după intervenții chirurgicale pe cord deschis, intervenții chirurgicale abdominale, politraumatisme, insuficiență respiratorie acută sau stări similare, nu trebuie tratați cu *Somatropin*.

Tratamentul cu *Somatropin* trebuie întrerupt în condițiile efectuării transplantului renal.

Tratamentul cu *Somatropin* trebuie întrerupt dacă apare sarcina.

## **VII. Prescriptori**

Tratamentul cu Somatropin este indicat a fi prescris de medicii din specialitățile Genetică Medicală, Pediatrie sau Endocrinologie.

## DCI: PEGVISOMANTUM

**Acromegalia** este o maladie cronică debilitantă severă cu o incidență anuală raportată de 3 - 4 cazuri la 1 milion de locuitori (AACE Guidelines, Anexa 1). Morbiditatea și mortalitatea asociate acromegaliei se datorează consecințelor metabolice derivate din hipersecreția de GH cât și efectelor directe exercitate de adenom.

Examenul clinic clasic la pacienții cu acromegalie în stadiu avansat evidențiază accentuarea/deformarea faciesului, îngroșarea buzelor, creșterea în dimensiune a mandibulei (protruzie) și distanțarea (spațierea) dinților. Se mai descrie o creștere accentuată a extremităților (nas, mâini etc).

Gravitatea bolii este determinată de următoarele tulburări sistemice:

- Cardiovasculare (hipertrofie cardiacă, sindrom hiperkinetic, afectarea ventriculului stâng, disfuncție diastolică, hipertensiune arterială, patologie coronară)
- Metabolice (diabet)
- Articulare (artropatie hipertrofică prin creșterea cartilajelor și a tesutului sinovial, sindrom de tunel carpian)
- Hiperhidroză
- Sindromul apneei în somn
- Polipoza colonului la 30% din bolnavii cu acromegalie

Aceste tulburari pot fi prevenite în condițiile instituirii precoce a unui tratament eficient.

Rata mortalității la pacienții cu acromegalie se menține ridicată, fiind de 2-4 ori mai mare comparativ cu populația generală și se datorează în special complicațiilor cardiovasculare. Terapia ce normalizează nivelul IGF-I (principalul marker biologic monitorizat în acromegalie) reduce riscul apariției acestor complicații, rata mortalității scăzând la un nivel comparabil cu cea din populația generală.

Tratamentul acromegaliei consta în:

- Chirurgie hipofizară - tratament de primă intenție- are o rata de curabilitate a bolii de sub 50% in cazul macroadenoamelor hipofizare, si pana la 80% in microadenoame
- Terapia medicamentoasă – a doua linie terapeutica - include 3 grupe terapeutice:
  - Analogii de somatostatin: octreotid/ lanreotid realizeza controlul adecvat al simptomelor clinice si al nivelelor de GH si IGF1 la circa 70% din pacienti

- Agonisti dopaminergici(cabergolina/ bromocriptina) controleaza boala la mai putin de 15% din pacienti
- Antagonisti ai hormonului de creștere uman, grup reprezentat de Pegvisomant (**Somavert**). Acesta este un analog al hormonului de creștere uman, modificat genetic pentru a fi blocant al receptorilor hormonului de creștere, inhibând astfel acțiunea acestuia. Studiile clinice au evidențiat o eficiență remarcabilă la 97% din pacienții tratați pe o perioadă de 12 luni sau mai mult, nivelurile de IGF-1 atingând valori normale, în condiții bune de siguranță și tolerabilitate
- Radioterapia, considerata in prezent a treia treapta terapeutica in acromegalie (AACE Guidelines, Anexa 1), are o rata de curabilitate a bolii de circa 30% la 10 ani, cu pretul unor efecte secundare notabile: panhipopituitarism la 50% din cazuri, aparitia unor tumori cerebrale secundare, arterita cerebrala radica, leziuni ale nervilor cranieni.

#### **I CRITERIILE DE INCLUDERE A PACIENTILOR IN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU PEGVISOMANT (SOMAVERT) :**

1.Pacientii cu acromegalie în evoluție care au fost inclusi in programul CNAS de tratament cu analogi de somatostatina (conform protocolului CNAS pentru tratamentul cu Lanreotide) si nu au indeplinit criteriile de eficienta a tratamentului (conform aceluasi protocol)i n terapie simpla sau combinata cu analogi de somatostatina si cabergolina.

2. Pacientii cu acromegalie in evolutie care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatina (in cadrul si conform aceluasi Protocol CNAS)

Acesti pacienti pot beneficia de tratament cu pegvisomant pe o perioada de maxim 5 ani, dar fara a depasi 10 ani de la terminarea radioterapiei.

Criteriul de iradiere hipofizara nu se impune pacientilor tineri operati de varsta fertila, fara insuficienta gonadotropa post operatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate (vezi punctul C Criterii de includere in tratamentul cu Lanreotide).

#### **Parametrii de evaluare minima si obligatorie pentru initierea tratamentului cu pegvisomant (Somavert) evaluari nu mai vechi de 6 luni:**

A. Caracteristici clinice de acromegalie activa, certificate obligatoriu de :

a) Supresia GH in hiperglicemia provocata(se adm. p.o. 75g glucoza)

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Glicemie					
GH					

Interpretare: in acromegalie nu apare supresia GH<1 ng/ml(metode RIA clasice) sau GH<0.4ng/ml (cu metode de dozare ultrasensibile IRMA)



b) IGF1. O valoare crescuta sustine dg. de acromegalie activa. O valoare normala a IGF1, in conditiile unui GH nesupresibil in hiperglicemie nu exclude eligibilitatea la tratament.

c) Curba de GH serie in 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) poate inlocui la pacientii cu diabet testul de supresie la hiperglicemie provocata. La acromegali GH este detectabil in toate probele. La normal GH este < 0.4 ng/ml in cel putin 2 probe.

d) Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare: intraselara/cu expansiune extraselara, dimensiuni: diametre maxime – cranial, transversal.

*N.B. Absenta restului tumoral la ex. CT postoperator in conditiile criteriilor a. b. si c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.*

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicatiilor (sustinite prin documente anexate), a terapiei urmate si a contraindicatiilor terapeutice (sustinite prin documente anexate).

**Evaluari complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente in dosarul pacientului pentru initierea tratamentului cu lanreotide:**

- Biochimie generala: glicemie, hemoglobina glicozilata (la pacientii diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina;
- Dozari hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 -9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de varsta fertila) sau gonadotropi + Testosteron 8-9 a.m. (la barbati);
- Ex. Oftalmologic: ex. FO, camp vizual.

## **II CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU PEGVISOMANT (SOMAVERT)**

Pacienti eligibili vor fi prioritizati in functie de varsta, avand prioritate cei tineri si de prezenta a cel putin una din complicatiile specifice acromegaliei (cardiovasculare, respiratorii, metabolice, endocrine) documentate prin:

- a) Biochimie generala: glicemie, hemoglobina glicozilata, profil lipidic, fosfatemie, transaminaze, - **criterii pentru complicatiile metabolice.**
- b) Consult cardiologic clinic, echocardiografie si EKG – **criterii pentru complicatiile cardiovasculare.**
- c) Analize hormonale pentru insuficienta adenohipofizara si a glandelor endocrine hipofizo-dependente: LH si FSH seric, cortizol, TSH si T4 liber, testosteron/estradiol – **criterii de complicatii endocrine;**
- d) Examen oftalmologic: camp vizual (campimetrie computerizata) si acuitate vizuala – **criterii pentru complicatiile neurooftalmice;**
- e) Polisomnografie cu si fara respiratie sub presiune (CPAP) – **criterii pentru depistarea si tratarea apneei de somn;**
- f) Colonscopie **criteriu pentru depistarea si tratarea polipilor colonici cu potential malign.**

## **SCHEMA TERAPEUTICA A PACIENTULUI CU ACROMEGALIE IN TRATAMENT CU PEGVISOMANT (SOMAVERT)**

Terapia cu **pegvisomant** se administreaaza pacientilor care indeplinesc criteriile de includere in Programul terapeutic cu **Somavert**. **Pegvisomant** va fi pastrat ca tratament asociat pana la constatarea eficientei radioterapiei.

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, **Somavert** 10 mg reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcție de concentrația serică de IGF-I. Concentrația serică a IGF-I trebuie măsurată la fiecare 4-6 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5 mg/zi, pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă nu trebuie să depășească 30 mg/zi.

### **III. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE IN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU PEGVISOMANT(SOMAVERT)**

**Evaluarea rezultatului terapeutic și decizia de a continua sau opri acest tratament se va face după criteriile *Consensului de diagnostic al acromegaliei evolutive*. În acest scop, pacienții vor fi îndrumați către o clinica universitara, unde se vor efectua :**

#### **A. La interval de 4 saptamani, in primele 6 luni:**

- a) Determinari de IGF-I pentru ajustarea dozei optime de Somavert, iar ajustările necesare trebuie vor fi făcute prin creșterea dozei de Somavert cu câte 5 mg/zi, in paliere lunare, pentru a menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.
- b) Determinari ale transaminazelor (AST, ALT), criteriu de excludere din tratament.

#### **B. La fiecare 6 luni :**

- a) Imagistica - rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizara, pentru supravegherea volumului tumoral;
- b) IGF<sub>1</sub> (insulin-like growth factor 1) – criteriu de eficienta
- c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală pentru supravegherea complicațiilor neurooftalmice
- c) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinina, fosfatemie, pentru complicațiile metabolice.

#### **C. Anual, in plus fata de investigatiile de la punctul B:**

- a) Analize hormonale pentru functia adenohipofizară și a glandelor endocrine hipofizodependente: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T<sub>4</sub> liber, testosteron / estradiol

b) Consult cardiologic clinic, EKG, optional echocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie

**D. La 3-5 ani, în plus fata de evaluarile anuale:**

- a) Colonoscopie pentru depistarea și tratarea polipilor/cancerului de colon
- b) Polisomnografie pentru depistarea și tratarea apneei de somn

**IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE A PACIENTILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU PEGVISOMANT (SOMAVERT)**

- 1. Creșterea volumului tumoral hipofizar +/- apariția complicațiilor oftalmologice/neurologice
- 2. Creșterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maximă a normalului
- 3. Ineficiența terapeutică
- 4. Lipsa de compliance a pacientului/ personalului medical la monitorizarea tratamentului.
- 5. Pacienți cu acromegalie și care nu au dovezi ale ineficienței terapiei combinate cu analogi de somatostatina și cabergolina în doze de minim 4 mg/săptămână, cel puțin 3 luni.

**ASPECTE ORGANIZATORICE INSTITUȚIONALE**

**Personal**

Selectarea bolnavilor tratați cu Pegvisomant aparține medicului curant specialist endocrinolog, care are și responsabilitatea urmăririi și controlării curei, având permisiunea de a ajusta doza terapeutică în funcție de evaluarile lunare. Medicul specialist endocrinolog are obligația de a înștiința CNAS și CJAS de modificările dozelor prescrise în urma evaluarilor. Efectuarea tratamentului se face în ambulator, sub supravegherea medicului de familie.

**Fișa pacientului** este documentul care ilustrează toate acțiunile întreprinse în cadrul tratamentului cu Pegvisomant. Aceasta este înțocmită de către medicul curant specialist endocrinolog care va înregistra datele specifice de evaluare a eficacității tratamentului.

Medicul curant specialist endocrinolog completează fișa pacientului în două exemplare, după care înmânează un exemplar către Comisia de Specialitate CNAS prin intermediul CJAS județene din raza administrativ teritorială în care își are domiciliul pacientul. Medicul curant este direct răspunzător de corectitudinea datelor înscrise. Inițierea și monitorizarea tratamentului aprobat reprezintă sarcina sa exclusivă.

Comisia de specialitate a CNAS analizează fișa pacientului și comunică decizia trimițând câte un exemplar din recomandarea aprobată către CJAS care are obligația de a o transmite atât pacientului cât și medicului specialist endocrinolog curant. Aprobarea dosarului asigură începerea curei și continuarea acesteia pe perioada recomandată conform protocolului, dacă nu intervin elemente susceptibile să o întrerupă (vezi punctul IV criterii de excludere).

Pe baza aprobării, medicul curant stabilește doza și modul de administrare al medicamentului. Inițierea tratamentului care va fi prescris sub formă de rețetă fără contribuție personală, se va face exclusiv de medicul specialist endocrinolog. Doar la inițierea tratamentului pacientul sau reprezentantul legal al acestuia se va prezenta la CJAS sau CASMB, în vederea comunicării numelor farmaciilor care vor onora prescripția cu **pegvisomant**.

Medicul de familie va continua tratamentul cu **pegvisomant** în ambulatoriu, conform scrisorii medicale primită din partea medicului specialist endocrinolog, urmând să îndrume pacientul către o clinica universitara, pentru evaluarea tratamentului lunar în primele 6 luni, apoi semestrial.

Orice modificare în schema terapeutică, inclusiv întreruperea tratamentului, va fi comunicată în scris medicului specialist endocrinolog si comisiei CNAS.

Prin complicațiile redutabile pe care le produce, această boală afectează semnificativ speranța de viață și calitatea vieții bolnavilor de acromegalie. Tratamentul cu **Somavert** (pegvisomant) în acromegalie, în regim de gratuitate, ar putea înlesni accesul pacienților la medicație și ar reprezenta o soluție terapeutică eficientă pentru acest grup restrâns de bolnavi.

Acestea sunt motivele pentru care susținem introducerea **Somavert** (pegvisomant) în regim de gratuitate, cu consecințe și asupra îmbunătățirii actului medical în acest domeniu, element pe care îl considerăm esențial în condițiile actuale ale stării de sănătate a populației.

**I. Utilizare in conditii de ambulator neurologie**

**Indicații:**

- Tratatamentul de consolidare a remisiunii in **neuropatiile imunologice cronice** (polineuropatia inflamatorie cronica demielinizanta, neuropatia motorie multifocala, praproteinemica, paraneoplazica, vasculitica)
- Tratatamentul de consolidare a remisiunii in **miopatiile inflamatorii cronice** (polimiozita, dermatomiozita) la pacientii cu efecte adverse sau fara beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi
- Tratatamentul pacientilor cu **miastenia gravis rapid progresiva**, pentru echilibrare inainte de timectomie

**Doza:** 1-2g/kg corp/cura

**Durata curei:** 2-5 zile.

**Repetitia curelor la 4-6 saptamâni**

**II. Utilizare in conditii de spitalizare in sectia de neurologie sau terapie intensiva neurologica**

- **Indicații:**
  - Tratatamentul poliradiculonevritei acute Guillain Barre
  - Tratatamentul decompensarilor acute ale neuropatiilor cronice demielinizante autoimune
  - Tratatamentul acut al crizei miastenice
- **Doza:** 2g/kg corp/cură
- **Durata curei:** 5zile.

## DCI: RIBAVIRINUM

### Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție virală cu virusul hepatitei C, cu replicare activă (titruri >100 ARN VHC copii/mL), cu eRFG >50mL/min.

### Tratament

#### Ținta

Reducerea titrului sau titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil.

#### Doze

Ribavirinum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

Stadiul BCR	Ribavirinum
1-2 (eRFG>60mL/min)	800-1200mg în două doze
3-4 (eRFG 15-59mL/min)	400-800mg (Nu este recomandată când eRFG <50mL/min)
5 (eRFG <15mL/min)	Nu este recomandată

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

### Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală la 3 luni (titru copii ARN VHC)

### Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

**Indicații**

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune] confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri >100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHBe pozitiv și >10<sup>4</sup> copii VHB ADN/mL].

**Tratament****Ținta**

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

**Doze**

Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

<b>Stadiul BCR</b>	<b>Peginterferonum alfa 2b</b>
1-2 (eRFG>60mL/min)	1,5mcg/kg-săpt., s.c.
3-4 (eRFG 15-59mL/min)	1mcg/kg-săpt., s.c.
5 (eRFG <15mL/min)	1mcg/kg-săpt., s.c.

În infecția cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.

**Prescriptori**

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

**Indicații**

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune] confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri >100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și >10<sup>4</sup> copii VHB ADN/mL].

**Tratament****Ținta**

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

**Doze**

Peginterferonum alfa 2a, în doze adaptate gradului deficitului funcțional: renal:

<b>Stadiul BCR</b>	<b>Doza Peginterferonum alfa 2a</b>
1-2 (eRFG>60mL/min)	180mcg/săpt., s.c.
3-4 (eRFG 15-59mL/min)	135mcg/săpt., s.c.
5 (eRFG <15mL/min)	135mcg/kg-săpt., s.c.

În infecția cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni.

**Prescriptori**

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.



## DCI: LAMIVUDINUM

### Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune] confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv și  $>10^4$  copii VHB ADN/mL].

### Tratament

#### Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

#### Doze

Lamivudium, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥50	30-50	10-29	<10	HD
Lamivudina	100mg p.o. la 24 ore	100mg inițial, apoi 50mg, p.o. la 24 ore	100mg inițial, apoi 25mg, p.o. la 24 ore	35mg inițial, apoi 15mg, p.o. la 24 ore	35mg inițial, apoi 10mg, p.o. la 24 ore

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

### Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum, entecavirum).

### Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

**Indicații**

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și  $>10^4$  copii VHB ADN/mL].

**Tratament****Ținta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

**Doze**

Interferonum alfa 2b, în doză de 35 milioane unități/săptămână.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

**Prescriptori**

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

***Indicații***

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și  $>10^4$  copii VHB ADN/mL].

***Tratament***

***Ținta***

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

***Doze***

Interferonum alfa (2a, 2b), în doză de 4.5 milioane unități x3/săptămână.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

***Monitorizare***

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

***Prescriptori***

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

## DCI: ENTECAVIRUM

### Indicații

Pacienții cu nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHBe pozitiv și  $>10^4$  copii VHB ADN/mL].

### Tratament

#### Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

#### Doze

Entecavirum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥50	30-50	10-29	<10	HD
Entecavirum	0.5mg p.o. la 24 ore	0.25mg p.o. la 24 ore	0.15mg p.o. la 24 ore	0.05mg p.o., la 24 ore	Administrare după HD
Entecavirum (la non-responsivi la lamivudină)	1mg p.o. la 24 ore	0.5mg p.o. la 24 ore	0.3mg p.o. La 24 ore	0.1mg p.o. la 24 ore	Administrare după HD

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

### Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum dipivoxilum).

### Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS.

## DCI: ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM

### Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv și  $>10^4$  copii VHB ADN/mL].

### Tratament

#### Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

#### Doze

Adefovirum dipivoxilum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥50	30-50	10-29	<10	HD
Adefovir	10mg p.o. la 24 ore	10mg p.o. la 48 ore	10mg p.o. la 72 ore	?	10mg p.o. la 7 zile

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitoziare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

### Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 3 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (entecavirum).

### Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS.

**Indicatii**

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli

## ● A. Contactul cu sectorul sanitar:

1) Fără contact

1

2) Contact fără proceduri invazive

2

3) Contacte repetate cu proceduri invazive

3

## ● B. Tratament AB:

1) Fără AB

1

2) Cu AB în antecedente

2

## ● C. Caracteristicile pacientului:

1) Tânăr – fără comorbidități

1

2) Vârstnic cu comorbidități

2

3) Pacient imunodeprimat:

3

- AIDS
- BPOC
- Cancer
- BMT

**Tratament****Schema de tratament:**

Se inițiază tratamentul cu Caspofungin și după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezesescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

**Doze:**

- 70 mg IV în prima zi, apoi 50 mg/zi

**Indicatii**

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli

## ● A. Contactul cu sectorul sanitar:

1) Fără contact

1

2) Contact fără proceduri invazive

2

3) Contacte repetate cu proceduri invazive

3

## ● B. Tratament AB:

1) Fără AB

1

2) Cu AB în antecedente

2

## ● C. Caracteristicile pacientului:

1) Tânăr – fără comorbidități

1

2) Vârstnic cu comorbidități

2

3) Pacient imunodeprimat:

- AIDS
- BPOC
- Cancer
- BMT

3

sau 3

**Tratament****Schema de tratament:**

Se inițiază tratamentul cu voriconazol și după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezesescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

**Doze:**

- iv: 6mg/kgc x2/zi, în prima zi, apoi 4mg/kgc x2/zi în aspergiloză și infecții severe cu alte mucegaiuri. În infecțiile severe cu Candida spp: 3mg/Kgc x2/zi.
- oral (comprimate și suspensie):
  - Gr.>40 Kg: 400 mg, po, x2/zi în prima zi, apoi 200 mg, po, x2/zi
  - Gr.<40 Kg: 200 mg, po, x2/zi în prima zi, apoi 100 mg, po, x2/zi



**Indicatiile tratamentului imunosupresor în scleroza multiplă:**

- forma secundar progresiva a SM
- in cazul esecului tratamentului imunomodulator

**MITOXANTRONUM (NOVANTRONE)** este în prezent singurul imunosupresor demonstrat și înregistrat oficial de către FDA în S.U.A. ( și de catre alte autorități naționale, inclusiv de către ANM din Romania ) ca modificador al evoluției SM

***Efectele dovedite ale produsului:***

- scade frecvența puseelor și/sau invaliditatea clinică
- ameliorează aspectul IRM al leziunilor în formele foarte active de SM recurentă, SM secundar progresivă și SM progresiv-recurenta,

*dar,*

- cu riscul reacțiilor adverse importante
  - hematologice
  - cardiotoxicitate severa

*( In general însă, dacă indicația terapeutică și evaluarea clinică și biologică sunt riguros realizate, MITOXANTRONUM este un medicament bine tolerat )*

***Doza:***

- 12 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală i.v. o dată la 3 luni
- o doza maxima cumulativa de 140 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală
- în total 8-12 doze in 2-3 ani

***( sub monitorizarea atentă a funcției cardiace, HLG și funcției hepatice )***

Alte tratamente imunosupresoare nu au demonstrat, până în prezent, prin studii controlate, eficacitatea în sensul modificării favorabile a evoluției S.M.. De aceea ele pot fi folosite doar în cazuri individuale în care medicul curant își asumă responsabilitatea indicației și a supravegherii siguranței și eficacității tratamentului.

### Criterii de indicare a tratamentului imunomodulator:

- diagnostic de certitudine de SM (**SM formă clinic definită** conform criteriilor Mc Donald), forma **recurent-remisivă** sau formă **secundar progresivă** (aceasta din urmă formă având indicația înregistrată doar pentru unele dintre medicamente).
- **sindromul clinic izolat (CIS)** cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic)

### Contraindicații ale tratamentului imunomodulator:

- lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM
- SM forma primar-progresivă
- tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă
- sarcina în evoluție
- intoleranță la unul dintre medicamentele imunomodulatoare
- alte afecțiuni: afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii

**Eșecul terapeutic la o formă de tratament imunomodulator este definit când sub tratament un pacient face 2 sau 3 recăderi în 6 luni sau cel puțin 4 recăderi într-un an.**

Urmărirea evoluției sub tratament a pacienților cu S.M. aflați sub o formă de tratament imunomodulator este recomandabil să se facă prin :

- examen clinic o dată la 3 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evidența anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi doar atunci când există argumente medicale care să justifice indicația)

### Eșecul tratamentului imunomodulator constă în:

- prezența a 4 sau mai multe pusee pe an (v. definiția de mai sus a eșecului terapeutic)
- progresia continuă a bolii
- reacții adverse severe

### În aceste condiții se iau în considerare:

- întreruperea tratamentului imunomodulator
- schimbarea medicamentului imunomodulator
- asocierea altor medicamente simptomatice
- asocierea corticoterapiei de scurtă durată
- administrarea unui medicament imunosupresor.

### Medicamentele utilizate pentru tratament imunomodulator sunt:

- **interferon beta 1a (REBIF)** cu administrare s.c. 3 doze/săptămână (doze de 22 sau 44 micrograme per doză ; se recomandă inițierea cu doza de 22 micrograme și ulterior continuarea cu 44 micrograme)
- **interferon beta 1 a (AVONEX)** cu administrare i.m. o doză /săptămână (doză de 30 micrograme per doză )
- **interferon beta 1 b (BETAFERON)** cu administrare s.c. o doză la 2 zile (doză de 8 milioane UI per doză )
- **glatiramer acetat (COPAXONE)** cu administrare s.c. o doză zilnic (doză de 20mg per doză )

### INDICAȚII ALE TRATAMENTULUI IMUNOMODULATOR:

1. **Sindromul clinic izolat:**
  - **BETAFERON** sau **AVONEX** în raport cu complianța pacientului
2. **SM forma clinic definită cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea**

### **tratamentului între 0 - 5.5**

- oricare dintre cele 4 preparate de mai sus, în funcție de complianța pacientului și dinamica bolii
  - în cazul interferonului beta 1a, dacă pacientul până la inițierea tratamentului a avut recăderi mai frecvente sau agravare clinică evidentă în ultimii 1-2 ani, se preferă interferonul beta cu administrare în doze mai mari și mai frecvente, respectiv **REBIF** sau **BETAFERON**
3. **In forma secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5** , singurul preparat înregistrat și aprobat este produsul interferon beta 1 b (**BETAFERON**)
  4. **In formele progresive cu recăderi** este indicat și preparatul **REBIF** ( interferon beta 1 a în doza de 44 micrograme s.c de 3 ori pe săptămână )

- **NATALIZUMAB**

Este indicat în cazul în care un pacient aflat deja sub unul din tratamentele de mai sus are o agravare clinică evidentă corelată cu scăderea responsivității sau la pacienții cu forme severe de la început, NU raportat la scorul EDSS ci la dinamica bolii (adică cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de gadolinium la IRM craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM craniană recentă ) – în concordanță cu criteriile EMEA.

**Mod de administrare:**

- 300 mg în piv la interval de 4 săptămâni

**Precauții și contraindicații:**

- excluderea leucoencefalopatiei multifocale progresive
- excluderea altor infecții produse de germeni condiționat patogeni
- hipersensibilitatea la **NATALIZUMAB**
- tratament anterior sau simultan cu alte imunosupresoare
- boli hepatice preexistente
- sarcina și alăptarea

Pe durata tratamentului pacientului trebuie monitorizat clinic, biologic și imagistic pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse grave:

- leucoencefalopatie multifocală progresivă
- infecții în special cu germeni condiționat patogeni
- insuficiență hepatică
- reacții de hipersensibilitate

În oricare dintre aceste situații tratamentul trebuie întrerupt de urgență

**Definitia afectiunii:**

- ☐ Cancer mamar avansat

**Stadializarea afectiunii:**

- ☐ Stadiul avansat loco-regional sau metastazat (stadiile III si IV)
- I. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc):**
  - ☐ varsta, sex: femei in post-menopauza;
  - ☐ parametrii clinico-paraclinici:
    - tumori cu receptori pentru estrogeni prezenti;
    - cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, în caz de recidivă survenită în timpul sau după terapia antiestrogenică adjuvantă sau în caz de evoluție sub tratament cu un antiestrogenic.
- II. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):**
  - ☐ doza: 250 mg administrată la intervale de 1 lună, intramuscular lent, în mușchiul fesier ;
  - ☐ scaderea dozelor: NU ESTE APLICABIL ;
  - ☐ perioada de tratament: pana la progresia bolii.
- III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**
  - ☐ parametrii clinico-paraclinici:
    - examen fizic,
    - examene de laborator ale sangelui
    - imagistica (Rx, echo sau CT)
  - ☐ periodicitate: evaluarea raspunsului la interval de 3 luni

Criterii de excludere din tratament:

  - ☐ Reactii adverse: nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre urmatoarele contraindicatii pentru fulvestrant:
  - ☐ Contraindicatii:
    - paciente cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
    - pe perioada sarcinii și alăptării ;
    - în caz de insuficiență hepatică severă.
  - ☐ Co-morbiditati: insuficienta hepatica severa.
- ☐ Non-compliant nu este aplicabil
- IV. Reluare tratament (conditii) –NU ESTE APLICABIL**
- V. Prescriptori: medici specialisti oncologie medicala**

- I. Definitia afectiunii:** cancer mamar
- II. Stadializarea afectiunii:** metastatic
- III. Criterii de includere :**
  - Cancer mamar documentat citologic / histopatologic
  - Stadiu metastatic documentat imagistic
  - Varsta > 18 ani
- IV. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**
  - Schema terapeutica recomandata: paclitaxel + bevacizumab, tratament de prima linie
  - Doza de Avastin este de 10 mg/kg, administrată o dată la fiecare 2 săptămâni sau 15 mg/kg, administrată o dată la fiecare 3 săptămâni, sub formă de perfuzie i.v.
  - Paclitaxel : 175 mg/m<sup>2</sup> la 3 saptamani sau 80 mg/m<sup>2</sup>/saptamana
- V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**
  - Raspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de 3 luni. In caz de progresie se intrerupe tratamentul
  - Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale în timpul tratamentului.
  - Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul testării urinei prin metoda dipstick-urilor, înainte de începerea tratamentului și în timpul tratamentului. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții la care apare proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic).
- VI. Criterii de excludere din tratament :**
  - interventie chirurgicala majora in ultimele 28 de zile
  - metastaze cerebrale

Tratamentul se opreste in caz de progresie a bolii sau instalare de efecte secundare severe:

  - perforație gastro-intestinală.
  - fistulă TE (traheoesofagiană) sau orice fistulă de grad 4
  - evenimente tromboembolice arteriale.
  - embolism pulmonar, care pune în pericol viața (Gradul 4), iar pacienții cu embolism pulmonar de Grad ≤ 3 trebuie atent monitorizați.
- VII. Reluare tratament (conditii) – doar pentru afectiunile in care exista prescriere pe o durata de timp limitata (ex. Hepatita cronica virala):** nu se aplica
- VIII. Prescriptori:** medici specialisti oncologie medicala.

**I. Definitia afectiunii**

Avastin în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul de linia intai al pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC), avansat inoperabil, metastatic sau recurent, excluzand tipul histologic cu celule predominant scuamoase,.

**II. Stadializarea afectiunii**

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent

**III. Criterii de includere :**

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent.
- Varsta > 18 ani , status de performanta ECOG 0-1.
- Alta histologie decat cea cu celule suamoase.
- Tensiune arteriala bine controlata (< 150/100 mmHg).

**IV. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

- Doza recomandată de Avastin este de 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la fiecare 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă, in asociere cu chimioterapia bazata pe saruri de platina
- Tratamentul cu Avastin se va continua pana la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabila.

**V. Monitorizarea tratamentului :**

- Pacientii vor fi urmariti imagistic la interval de 3 luni. In caz de progresie tumorală tratamentul va fi intrerupt.

**VI. Criterii de excludere din tratament :**

- Femei insarcinate.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Hipersensibilitate la medicamentele obținute pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) sau la alți anticorpi recombinanți umani sau umanizați.
- Terapie anticoagulantă recentă (INR >1.5)
- Istoric de hemoptizie ( $\geq \frac{1}{2}$  lingurita de sange rosu per episod)
- Boala cardiovasculară semnificativă clinic .
- Metastaze cerebrale netratate.

**VII. Prescriptori :** medici specialiti oncologie medicala

**I. Definitia afectiunii**

- cancer colorectal

**II. Stadializarea afectiunii**

- stadiul metastatic

**III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**

- pacienti netratati anterior pentru stadiul metastatic;
- virsta >18 ani
- functie hepatica, renala si cardiovasculara in limite normale

**IV. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

- 5 mg/kgc, la doua saptamani sau 7,5 mg/kgc, la 3 saptamani, in combinatie cu chimioterapia specifica;
- doza de bevacizumab nu se reduce;
- pina la progresia bolii, chiar daca citostaticele la care s-a asociat au fost oprite (ex.: raspuns complet, reactii adverse specifice citostaticelor)

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

- tensiunea arteriala (inainte si dupa fiecare administrare, + zilnic)
- proteinuria (inainte si dupa fiecare administare);
- functia hepatica (lunar);
- investigatii imagistice: eco, CT la 2-3 luni sau in functie de semnele clinice de evolutie

**VI. Criterii de excludere din tratament :**

**Reactii adverse:** perforatie intestinala, proteinurie (peste scor ++ ), tromboza arteriala sau venoasa;

**Co-morbiditati:** antecedente cardiovasculare (de exemplu IMA, AVC, HTA necontrolata)

**Non-responder:** lipsa oricarui raspuns terapeutic dupa trei luni de tratament;

**Non-compliant:** pacientul nu se prezinta la tratament sau refuza deliberat continuarea tratamentului.

**VII. Reluare tratament (conditii) –**

- tratamentul cu bevacizumab trebuie intrerupt temporar in cazul **a)** aparitiei unei tromboze venoase sau **b)** pentru metastazectomie.

**a)** dupa remisiune, prin instituirea terapiei anticoagulante, tratamentul cu bevacizumab se poate relua monitorizindu-se INR;

**b)** terapia cu bevacizumab se poate relua la 28 de zile de la interventia chirurgicala.

**VIII. Prescriptori**

- medici specialiti oncologie medicala.

- I. Definitia afectiunii**  
- cancer renal
- II. Stadializarea afectiunii**  
- stadiul metastatic
- III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**  
- pacienti netratati anterior pentru stadiul metastatic;  
- risc scazut sau mediu (criterii Motzer);  
- varsta >18 ani  
- functie hepatica, renala si cardiovasculara in limite normale
- IV. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**  
- 10 mg/kgc, q2w, in combinatie cu interferon alfa;  
- doza de bevacizumab nu se reduce;  
- pina la progresia bolii chiar daca interferonul la care s-a asociat a fost oprit (ex.: raspuns complet, reactii adverse specifice interferon-alfa).
- V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**  
- tensiunea arteriala (inainte si dupa fiecare administrare, + zilnic)  
- proteinuria (inainte si dupa fiecare administrare);  
- functia hepatica (lunar);  
- investigatii imagistice: eco, CT la 2-3 luni sau in functie de semnele clinice de evolutie
- VI. Criterii de excludere din tratament:**  
**Reactii adverse:** perforatie intestinala, proteinurie (peste scor ++ ), tromboza arteriala sau venoasa;  
**Co-morbiditati:** antecedente cardiovasculare (IMA, AVC, HTA necontrolata)  
**Non-responder:** lipsa oricarui raspuns terapeutic dupa trei luni de tratament;  
**Non-compliant:** pacientul nu se prezinta la tratament sau refuza deliberat continuarea tratamentului.
- VII. Reluare tratament (conditii) –**  
- tratamentul cu bevacizumab trebuie intrerupt temporar in cazul **a)** aparitiei unei tromboze venoase  
**a)** dupa remisiune, prin instituirea terapiei anticoagulante, tratamentul cu bevacizumab se poate relua monitorizindu-se INR;
- VIII. Prescriptori**  
medici specialisti oncologie medicala.

**I. Definiția afecțiunii**

Leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

**II. Stadializarea afecțiunii**Fază cronică

- blaști < 15% în sânge periferic și în măduva hematopoietică
- bazofile < 20% în sânge periferic
- trombocite >  $100 \times 10^9/l$

Fază accelerată

- blaști  $\geq 15\%$  dar < 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică
- blaști plus promielocite  $\geq 30\%$  în sânge periferic sau măduvă hematopoietică (având < 30% blaști)
- bazofile  $\geq 20\%$  în sânge periferic
- trombocite <  $100 \times 10^9/l$  (fără legătură cu tratamentul)

Criză blastică

- blaști  $\geq 30\%$  în sânge periferic sau măduvă hematopoietică, sau
- boală cu localizare extramedulară (alta decât splenomegalia)

**III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**

Diagnostic confirmat de Leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

**IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)****Copii (vârsta < 18 ani)**

Doza zilnică recomandată este de 340 mg/m<sup>2</sup> la copiii cu LGC în fază cronică și în faze avansate ale bolii (nu trebuie depășită doza totală de 800 mg), în priză unică sau, fracționat, în două prize (una dimineața și cealaltă seara).

Poate fi avută în vedere creșterea dozei de la 340 mg/m<sup>2</sup> la 570 mg/m<sup>2</sup> (nu trebuie depășită doza totală de 800 mg) în absența reacțiilor adverse severe și a neutropeniei severe neasociate leucemiei sau a trombocitopeniei în următoarele situații:

- progresia bolii (oricând)
- lipsa unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puțin 3 luni de tratament
- lipsa unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament
- dispariția răspunsului hematologic și/sau citogenetic obținut anterior.

**Adulți (vârsta  $\geq 18$  ani)**

LGC în fază cronică: doza zilnică recomandată este de 400 mg Glivec

LGC în fază accelerată: doza zilnică recomandată este de 600 mg Glivec

LGC în criză blastică: doza zilnică recomandată este de 600 mg Glivec

Poate fi avută în vedere creșterea dozei astfel:

- pentru pacienții cu LGC în fază cronică: de la 400 mg/zi la 600 mg/zi sau 800 mg/zi
- pentru pacienții cu LGC în fază accelerată sau criză blastică: de la 600 mg/zi la 800 mg/zi, în absența unor reacții adverse severe la medicament și a neutropeniei sau trombocitopeniei severe fără legătură cu leucemia, în următoarele circumstanțe:
- progresia bolii (oricând)
- lipsa unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puțin 3 luni de tratament
- lipsa unui răspuns citologic satisfăcător după 12 luni de tratament
- dispariția răspunsului hematologic și/sau citogenetic obținut anterior

**Ajustarea dozei la apariția reacțiilor adverse**Reacții adverse non-hematologice

În cazul în care valoarea bilirubinemiei este > 3 x limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile transaminazelor hepatice sunt > 5 x LSSVN, tratamentul trebuie întrerupt până la revenirea valorilor bilirubinemiei la < 1,5 x LSSVN și ale transaminazelor hepatice la < 2,5 x LSSVN. Tratamentul poate fi continuat cu o doză zilnică redusă, astfel:

- la adulți: doza zilnică trebuie redusă de la 400 mg la 300 mg sau de la 600 mg la 400 mg sau de la 800 mg la 600 mg



- la copii: doza zilnică trebuie redusă de la 340 mg/m<sup>2</sup> la 260 mg/m<sup>2</sup>

*Reacții adverse hematologice*

**Copii (vârstă < 18 ani)**

LGC fază cronică (doza inițială 340 mg/m<sup>2</sup>; NAN < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l și/sau trombocite < 50 x 10<sup>9</sup>/l):

1. Se întrerupe administrarea Glivec până când NAN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l și numărul trombocitelor ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.
2. Se reia tratamentul cu Glivec în doza anterioară
3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l și/sau trombocite < 50 x 10<sup>9</sup>/l, se repetă punctul 1 și se reia administrarea Glivec cu doza redusă de 260 mg/m<sup>2</sup>

LGC fază accelerată sau criză blastică (doza inițială 340 mg/m<sup>2</sup>; NAN < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l și/sau trombocite < 10 x 10<sup>9</sup>/l):

1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie).
2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Glivec la 260 mg/m<sup>2</sup>
3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce doza la 200 mg/m<sup>2</sup>
4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Glivec până când NAN ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l și numărul trombocitelor ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l, apoi se reia tratamentul cu doza de 200 mg/m<sup>2</sup>

**Adulți (vârstă ≥ 18 ani)**

LGC fază cronică (doza inițială 400 mg; NAN < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l și/sau trombocite < 50 x 10<sup>9</sup>/l):

1. Se întrerupe administrarea Glivec până când NAN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l și numărul trombocitelor ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.
2. Se reia tratamentul cu Glivec în doza anterioară
3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l și/sau trombocite < 50 x 10<sup>9</sup>/l, se repetă punctul 1 și se reia administrarea Glivec cu doza redusă de 300 mg

LGC fază accelerată sau criză blastică (doza inițială 600 mg; NAN < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l și/sau trombocite < 10 x 10<sup>9</sup>/l):

1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie).
2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Glivec la 400 mg
3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce doza la 300 mg
4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni și tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Glivec până când NAN ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l și numărul trombocitelor ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l, apoi se reia tratamentul cu doza de 300 mg.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

Răspuns hematologic: la intervale de 2 săptămâni până în momentul obținerii și confirmării răspunsului hematologic complet apoi la intervale de 3 luni

Valori:

- Număr trombocite: < 450 x 10<sup>9</sup>/l
- Număr leucocite: < 10 x 10<sup>9</sup>/l
- Diferențial: lipsa granulocitelor imature și < 5% bazofile
- Splină nepalpabilă

Răspuns citogenetic: la intervale de 6 luni până în momentul obținerii și confirmării răspunsului citogenetic complet

- Complet: lipsa Ph+
- Parțial: Ph+ 1-35%
- Minor: Ph+ 36-65%
- Minim: Ph+ 66-95%
- Lipsă: Ph+ >95%

Răspuns molecular: la intervale de 3 luni; analiza mutațională se efectuează doar în cazul eșecului terapeutic, răspunsului suboptim sau valori crescute ale transcriptelor

Complet: nedetectarea transcriptelor

Major: ≤ 0,1%

**VI. Criterii de excludere din tratament :**

- **Reacții adverse**

Reacții adverse grave determinate de tratament care fac imposibila continuarea acestuia

- **Co-morbidități**

N/A

- **Non-responder**

- la 3 luni după diagnostic: lipsa răspunsului hematologic

- la 6 luni după diagnostic: mai puțin decât răspuns hematologic complet, lipsa răspunsului citogenetic

- la 12 luni după diagnostic: mai puțin decât răspuns citogenetic parțial

- la 18 luni după diagnostic: mai puțin decât răspuns citogenetic complet

- în orice moment: pierderea răspunsului hematologic complet, pierderea răspunsului citogenetic complet, apariția mutațiilor

- **Non-compliant**

N/A

**VII. Reluare tratament (condiții) – doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)**

N/A

**VIII. Prescriptori**

Hematologi

Oncologi (unde este cazul)

---

**I. Definiția afecțiunii** - Tumori stromale gastro-intestinale (GIST) maligne

**II. Stadializarea afecțiunii**

Boală extinsă ( avansat locoregional sau metastatic)

**III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

Tumori stromale gastro-intestinale inoperabile și/sau metastatice kit (CD 117) pozitive

**IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

**Doze**

Doza zilnică recomandată este de 400 mg.

În caz de progresie a tumorii abordarea terapeutică standard este de creștere a dozei la 800 mg pe zi.

**Perioada de tratament**

În studiile clinice efectuate la pacienții cu GIST tratamentul a fost continuat până la progresia bolii.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Evaluarea eficacității se recomandă a fi efectuată prin explorări imagistice la 3 luni. La majoritatea pacienților activitatea antitumorală se evidențiază prin scăderea dimensiunilor tumorii, dar la unii pacienți se pot observa doar modificări ale densității tumorale evidențiate prin TC, sau aceste modificări pot precede o scădere întârziată a dimensiunilor tumorale. De aceea, atât dimensiunile tumorale cât și densitatea tumorală evidențiate prin TC, sau modificările persistente, evidențiate prin IRM, trebuie să fie considerate ca fiind criterii pentru răspunsul tumoral. Explorarea FDG-PET s-a dovedit a fi foarte sensibilă în cazul evaluării precoce a răspunsului tumoral și poate fi utilă în cazurile incerte.

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

- **Reacții adverse**

Reacții adverse grave determinate de tratament care fac imposibila continuarea acestuia

- **Co-morbidități**

N/A

- **Non – responder**

Pierderea beneficiului terapeutic în cazul administrării dozei zilnice de 800 mg Glivec.

- **Non - compliant**

N/A

**VII. Reluare tratament (condiții)** N/A

**VIII. Prescriptori** medici specialiti oncologie medicala

---

**I. Definiția afecțiunii**

Tumori stromale gastro-intestinale (GIST) maligne

**II. Stadializarea afecțiunii**

Boală extinsă ( avansat locoregional sau metastatic)

**III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

Tumori stromale gastro-intestinale inoperabile și/sau metastatice kit (CD 117) pozitive

**IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

**Doze**

Doza zilnică recomandată este de 400 mg.

În caz de progresie a tumorii abordarea terapeutică standard este de creștere a dozei la 800 mg pe zi.

**Perioada de tratament**

În studiile clinice efectuate la pacienții cu GIST tratamentul a fost continuat până la progresia bolii.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

Evaluarea eficacității se recomanda a fi efectuată prin explorari imagistice la 3 luni. La majoritatea pacienților activitatea antitumorală se evidențiază prin scăderea dimensiunilor tumorii, dar la unii pacienți se pot observa doar modificări ale densității tumorale evidențiate prin TC, sau aceste modificări pot precede o scădere întârziată a dimensiunilor tumorale. De aceea, atât dimensiunile tumorale cât și densitatea tumorală evidențiate prin TC, sau modificările persistente, evidențiate prin IRM, trebuie să fie considerate ca fiind criterii pentru răspunsul tumoral. Explorarea FDG-PET s-a dovedit a fi foarte sensibilă în cazul evaluării precoce a răspunsului tumoral și poate fi utilă în cazurile incerte.

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

- **Reacții adverse**

Reacții adverse grave determinate de tratament care fac imposibila continuarea acestuia

- **Co-morbidități**

N/A

- **Non – responder**

Pierderea beneficiului terapeutic în cazul administrării dozei zilnice de 800 mg Glivec.

- **Non - compliant**

N/A

**VII. Reluare tratament (condiții)** N/A

**VIII. Prescriptori** medici specialiti oncologie medicala

---

**Definitia afectiunii:** Leucemia mieloida cronica

**Date Generale** - LMC este o proliferare monoclonală a celulelor stem hematopoietice. LMC reprezintă 15-20% din leucemiile adultului. Incidența maximă a LMC este între 45-55 ani. Incidența anuală este apreciată la 1-2 cazuri la 100.000 locuitori. În România această incidență este de aproximativ 200 cazuri noi anual.

**Diagnostic** - Diagnosticul LMC presupune demonstrarea anomaliei genetice.

- **95%** din cazurile de LMC sunt Ph-1 pozitive. Cromozomul Ph-1 este prezent în 100% din mitozele examinate (LMC Ph-1 pozitivă, *bcr-abl* pozitivă).

- **5%** din cazurile de LMC sunt Ph-1 negative. In acest caz testele (FISH sau PCR) evidențiază hibridul bcr-abl (LMC Ph-1 negativă, *bcr-abl* pozitivă).  
Lipsa cromozomului Ph-1 și a modificării bcr-abl impune orientarea spre un alt diagnostic.

**Evoluție și pronostic** - LMC evoluează în trei faze succesive caracterizate prin o evoluție naturală din ce în ce mai scurtă: cronică, accelerată și acută sau blastică. 1/3 din cazuri progresează din faza cronică direct în cea terminală, blastică.  
Durata mediană a evoluției este de aprox. 3-5 ani. Definirea fazelor LMC:

#### **Faza cronică:**

Bolnavul cu LMC în fază cronică este deseori asimptomatic și boala este depistată întâmplător. Diagnosticul inițial al LMC în faza cronică se bazează pe criterii standardizate:

Tabel 1

#### **Criterii de diagnostic pentru faza cronică a LMC**

Leucocitoza cu formulă leucocitară deviată la stânga  
Bazofilie absolută ( $\leq 20\%$ )  
Monocite  $\leq 3\%$   
Trombocite 150000-450000/mm<sup>3</sup>  
Modificări displazice minime sau absente

#### **Criterii obligatorii:**

Sânge și/sau M.O.  
BI  $\leq 15\%$   
BI+Pro  $\leq 30\%$

#### **Faza accelerată:**

Durata mediană a fazei accelerate este de aproximativ 6 (max. 9) luni.  
Faza accelerată este deseori anunțată de apariția febrei neinfecțioase și a durerilor osoase. Splenomegalia rămâne ireductibilă și apar modificări semnificative ale tabloului hematologic.

Tabel 2

#### **Criterii de diagnostic pentru faza accelerată a LMC**

#### **Elemente sugestive:**

Anemie și trombocitopenie  
Trombocitoză rebelă  
Displazii celulare  
Mielofibroză grad I/II  
Splenomegalie progresivă rebelă  
Febră neinfecțioasă

#### **Criterii obligatorii:**

Sânge și/sau M.O.  
BI 15-29%  
BI+Pro  $\geq 30\%$   
Bazofile  $\geq 20\%$

#### **Criza blastică:**

Faza terminală blastică poate fi de tip mieloid (50% din cazuri), limfoid (25% din cazuri) sau mixt limfoid (25% din cazuri).  
Durata mediană a fazei blastice este de 3-6 luni.

Tabel 3

<p><b>Criterii de diagnostic pentru faza blastice a LMC</b></p> <p>Semne de atenționare:</p> <p>Febra peste 38°C, peste 7 zile</p> <p>Deficit ponderal peste 10%</p> <p>Creșterea splinei peste 25%</p> <p>Fibroză reticulinică în M.O.</p> <p>Anemie, trombocitopenie</p> <p><b>Criterii obligatorii:</b></p> <p>Bl<math>\geq</math>30% în sânge sau M.O.</p> <p>Tumori blastice extramedulare</p> <p>Anomalii citogenetice adiționale</p>
---

**Tratamentul Bolnavului cu LMC - Obiectivele majore în tratamentul LMC sunt eradicarea clonei maligne și supraviețuirea fără progresia bolii.**

Evaluarea opțiunilor terapeutice în LMC depinde de obținerea răspunsului hematologic și/sau citogenetic, cât și de supraviețuirea fără progresia bolii.

Răspunsul citogenetic obținut poate fi complet (RCC), major (RCM) sau minor (RCm) iar în unele cazuri tratamentul aplicat nu duce la obținerea unui răspuns citogenetic, răspuns citogenetic negativ (RCN).

Obținerea RCC reprezintă premiza pentru o supraviețuire îndelungată fără progresiunea bolii.

Tabel 4

<p><b>Răspunsul Citogenetic (% mitoze Ph-1 pozitive)</b></p> <p>Complet RCC: 0</p> <p>Major RCM: <math>\leq 35\%</math></p> <p>Minor RCm: 35-95%</p> <p>Lipsa răspunsului RCN: 100%</p>
---

Răspunsul hematologic obținut poate fi complet, validat dacă se menține mai mult de o luna, sau parțial.

Tabel 5

<p><b>Răspunsul Hematologic Complet</b></p> <p><b>Bolnav asimptomatic</b></p> <p><b>Splina nepalpabila</b></p> <p><b>Leucocite <math>\leq 10000/\text{mmc}</math></b></p> <p><b>Trombocite <math>\leq 400000/\text{mmc}</math></b></p> <p><b>Formula leucocitara normala</b></p> <p><b>Sau</b></p> <p><b>Bl=0</b></p> <p><b>Pro=0</b></p> <p><b>Mc+Mmc<math>\leq 5\%</math></b></p>
---

Tabel 6

## **Răspunsul Hematologic Parțial**

scăderea

Trombocitozei, Leucocitozei, Splenomegaliei cu mai mult de 50% fata de nivelul inițial

**Tratamentul primar al bolnavului cu LMC include opțiunile:**

- **Transplantul alogenic de celule stem hematopoietice**
- **Imatinib Mesylate**
- **Includerea pacientului in trialuri clinice**

**Transplant alogenic de celule stem hematopoietice - Reprezintă tratamentul potențial curativ al LMC.**

Procedura este accesibila pentru 10-15% din cazuri (vârsta tânăra, donator histocompatibil) si este grevata de o serie de complicații si o rata semnificativa a mortalității directe de 10-15%.

Pacienții cu LMC la care transplantul a fost efectuat in faza cronica prezintă o rata a supraviețuirii la 5 ani de aprox. 50-70%. Rata recăderilor după transplant este de aproximativ 13.20% din cazuri.

### **Imatinib Mesylate**

**Imatinib Mesylate** este singurul compus care țintește mecanismul molecular al bolii, eficace in toate fazele evoluției LMC.

Imatinib reprezintă tratamentul de prima intenție (GOLDEN STANDARD) a pacienților cu LMC in faza cronica (Ph-1 pozitiv sau bcr-abl pozitiv) care nu sunt candidați pentru transplant alogenic de celule stem hematopoietice, de la momentul stabilirii diagnosticului.

LMC în fază cronică necesita inițierea terapiei in doza de 400 mg/zi p.o. Doza de Imatinib poate fi mărita pana la 800 mg/zi (a se vedea algoritmul de tratament)

LMC in faza accelerata sau blastică necesita inițierea terapiei in doza de 600 mg/zi p.o. Doza de Imatinib poate fi mărita pana la 800 mg/zi (a se vedea algoritmul de tratament).

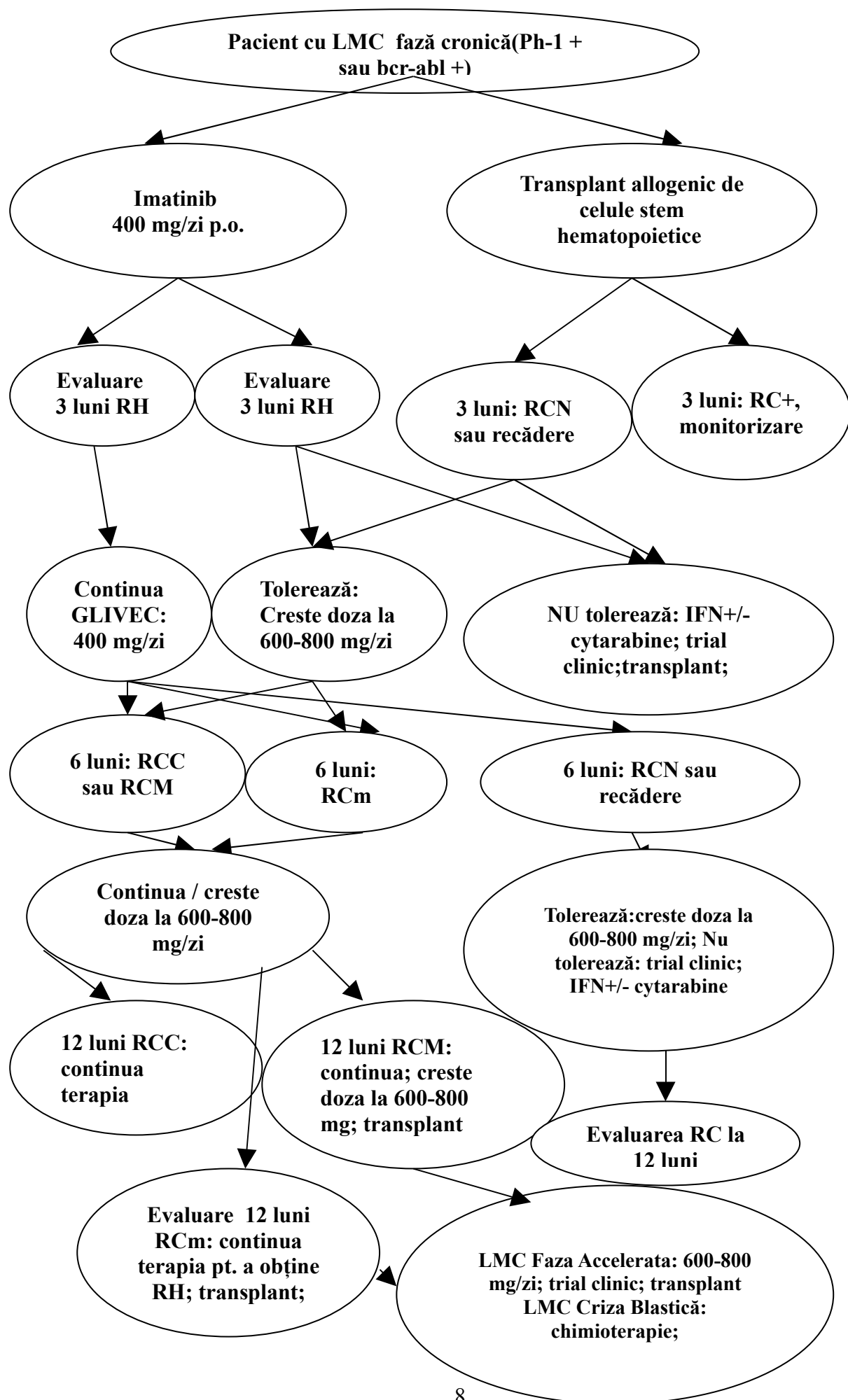
### **Includerea pacientului in trialuri clinice**

Aceasta opțiune este rezervata pacienților care:

- prezintă intoleranță dovedită la Imatinib (reacții adverse gradul III-IV care nu se remit la scăderea dozei de Imatinib), după insuccesul transplantului alogenic de celule stem hematopoietice
- progresia bolii (fază accelerată- criză blastică) sub tratament cu Imatinib 800 mg.

### **Managementul pacientului diagnosticat cu LMC (Ph-1 pozitivă sau bcr-abl pozitivă):**

Tabelul 6\*\*\*\*\* prezintă algoritmul decisonal in cazul pacienților diagnosticați cu LMC (Ph-1 pozitivă sau bcr-abl pozitivă).



## Alte opțiuni terapeutice:

### IFN+cytarabine:

**Interferonul (eventual în asociere cu cytarabine) nu constituie terapie de prima intenție în LMC.** Aceasta opțiune poate fi propusă pacienților cu intoleranță dovedită la Glivec (reacții adverse gradul III-IV care nu se remit la scăderea dozei) împreună cu posibilitatea participării în trialuri clinice.

Pacienții care nu tolerează Imatinib, fenomen întâlnit foarte rar, pot fi considerați pentru tratamentul cu interferon+AraC.

### Chimioterapie:

Chimioterapia este rezervată pacienților care prezintă boala progresivă (faza blastică) după epuizarea celorlalte opțiuni terapeutice și când pacienții respectivi nu pot fi incluși în trialuri clinice. Rezultatele chimioterapiei sunt departe de a fi satisfăcătoare.

## Monitorizarea pacientului cu LMC

### La debutul tratamentului

La stabilirea diagnosticului, pentru inițierea terapiei se recomandă următoarele tipuri de teste:

- hemoleucograma
- examen citogenetic: obligatoriu pentru diagnostic de certitudine, confirmă cromozomul Ph-1
- FISH: detectează în 95% din cazuri mutația bcr-abl (metoda mai sensibilă este detectarea mARN-BCR/ABL prin RT-PCR)

### Evaluări periodice

Monitorizarea răspunsului la terapie (3,6,12 luni în primul an de tratament):

- hemograma (la 3 luni de la debutul tratamentului)
- examen citogenetic (6 și 12 luni de la debutul tratamentului)
- FISH devine puțin utilă în aprecierea reducerii bolii reziduale, se recomandă QRT-PCT (metoda scumpă și dificil de interpretat datorită existenței mai multor tehnici)

### Criterii includere, excludere tratament Imatinib ( imatinib mesilat)

#### Criterii de excludere a inițierii tratamentului cu Imatinib ( imatinib mesilat)

- absența cromozomului Ph la examenul citogenetic sau RT-PCR

#### Criterii de includere în tratamentul cu Imatinib ( imatinib mesilat)

- diagnostic LMC confirmat hematologic, citogenetic și sau molecular, prin prezența cromozomului Ph

#### Criterii de menținere în tratamentul cu Imatinib ( imatinib mesilat)

- obținerea remisiunii hematologice și sau citogenetice
- supraviețuirea fără progresie a bolii

#### Criterii de excludere din tratamentul cu Imatinib ( imatinib mesilat)

- intoleranță dovedită la Imatinib (reacții adverse gradul III-IV care nu se remit la scăderea dozei de Imatinib), imposibilitatea de a continua terapia cu Imatinib datorită incapacității tratamentului efectelor secundare.
- rezistență la Imatinib care poate fi: **primară** definită prin lipsa răspunsului hematologic de orice fel la trei luni de tratament sau lipsa răspunsului citogenetic de orice fel la șase luni de tratament sau lipsa răspunsului citogenetic parțial la un an de tratament sau lipsa răspunsului citogenetic complet la optsprezece luni și **dobândită** definită prin pierderea răspunsului hematologic sau/și citogenetic obținut anterior.

În aceste două cazuri se va recurge la celelalte opțiuni terapeutice enumerate la capitolul 2.

## Concluzii:



**Imatinib constituie tratamentul de prima intenție în toate fazele LMC.**

**Eficacitatea terapiei cu Imatinib este apreciată în funcție de obținerea RC și RH și supraviețuire fără progresia bolii.**

**În fazele avansate ale LMC pacienții obțin RCC în proporție mai mare prin creșterea dozei de Imatinib (pacienți tratați cu Imatinib 600mg/zi comparativ cu 400mg/zi sau 800 mg/zi comparativ cu 600 mg/zi).**

**Evaluarea RH la 3 luni și a RC la 6 și 12 luni indică oportunitatea creșterii dozei de Glivec.**

**Tratamentul cu interferon+AraC poate fi propus pacienților cu intoleranță la Imatinib. Nu constituie o opțiune de prima intenție în tratamentul LMC.**

**Chimioterapia reprezintă o opțiune pentru pacienții cu boala accelerată sau în fază blastică care nu au răspuns la celelalte variante terapeutice.**

### 1. Definitia afecțiunii

**Mielomul Multiplu (MM)** este o hemopatie malignă, caracterizată prin proliferarea malignă a celulelor plasmactice din măduva osoasă (celule mielomatoase), care produc o dereglare a funcției normale a măduvei osoase, distrugerea localizată a osului, secreția de proteină monoclonală (Proteina M) în sânge și / sau urină și afectare imunitară. Apar pseudotumori localizate (plasmocitoame) în măduva osoasă sau în țesuturile moi (extramedular). Este a doua hemopatie malignă ca frecvență (10%), după limfomul non-Hodgkin's, incidența ~21,500 pacienți/an (5.72 la 100,000 de locuitori) și prevalență ~70,000 pacienți în UE. Chimioterapia convențională nu a îmbunătățit în mod semnificativ coeficientul de remisie, durata de remisie, sau supraviețuirea globală în ultimii 15 ani.

### 2. Stadializarea afecțiunii

Determinarea stadiului MM este destinată să ofere date referitoare la prognostic și să pună la dispoziție un principiu de tratament. Sistemul Internațional de Determinare a Stadiului (ISS, International Staging System) împarte pacienții în trei grupe de prognostic bazate pe nivelele de microglobulină  $\beta 2$  și albumină în ser.

Stadiu	Caracteristici	Supraviețuirea medie (luni)
1	$\beta 2M < 3.5 \text{ mg/L}$ ; albumină $\geq 3.5 \text{ g/dL}$	62
2	$\beta 2M < 3.5 \text{ mg/L}$ ; albumină $< 3.5 \text{ g/dL}$ ; sau $\beta 2M 3.5 - 5.5 \text{ mg/L}$	44
3	$\beta 2M \geq 5.5 \text{ mg/L}$	29

### 3. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)

VELCADE® (bortezomib) este indicat ca monoterapie la pacienții cu mielom multiplu progresiv care au primit cel puțin un tratament anterior și care au fost deja supuși unui transplant de măduvă osoasă sau nu au indicație de transplant.

#### 4. Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

Tratamentul trebuie inițiat și administrat sub supravegherea unui medic calificat și cu experiență în utilizarea agenților chimioterapeutici. Doza de bortezomib recomandată la început este de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de suprafață corporală de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11), urmată de o perioadă de pauză de 10 zile (zilele 12 – 21). Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Între doze consecutive de Velcade® trebuie să treacă cel puțin 72 de ore. Se recomandă ca pacienții cu un răspuns complet confirmat să primească 2 cicluri adiționale de VELCADE® după confirmare. Este de asemenea recomandat ca pacienții care răspund la tratament dar care nu obțin o remisiune completă să primească un total de 8 cicluri de terapie cu VELCADE®.

#### 4. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

În 1998, Subcomisia pentru Mielom a EBMT, CLWP, IBMTR și ABMTR au propus un set mai strict de criterii, acestea au devenit standardul în studiile clinice (criteriile EBMT). Primele studii clinice majore pentru adoptarea acestor noi criterii stricte au fost VELCADE® faza II (SUMMIT și CREST) și III (APEX). În 2006, IMWG, a propus dezvoltarea și rafinarea criteriilor EBMT. Parametrii urmăriti sunt: nivelul seric al Proteinei M serice și urinare (electroforeza cu imunofixare), serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor, leziunile osoase prin imagistica, determinări cantitative imunoglobuline serice (IgA, IgG, IgM), plasmocitomul prin aspirat și biopsie osteomedulară.

#### 5. Criterii de excludere din tratament:

Nu este indicat tratamentul cu Velcade în cazul: Hipersensibilității la bortezomib, boron sau la

oricare dintre excipienți și în cazul insuficienței hepatice severe.

#### **6. *Reactii adverse***

Infecții și infestări: foarte frecvente: herpes zoster, frecvente: pneumonie, bronșită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex. Tulburări hematologice și limfatice: foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie, frecvente: leucopenie, limfopenie. Tulburări ale sistemului nervos: foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee, frecvente: amețeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor. Tulburări gastro-intestinale: foarte frecvente: vărsături, diaree, greață, constipație, frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulență, distensie abdominală, sughiț, ulcerații bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie. Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: foarte frecvente: erupții cutanate, frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupții cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudorație, piele uscată, eczemă.

#### **7. *Co-morbiditati***

Pacienții cu MM au patologia asociată caracteristică vîrstnicului, comorbiditățile fiind date de afectarea cardio-vasculară, cerebro-vasculară, diabet, afectare renală sau hepatică, pulmonară sau gastro-intestinală

#### **8. *Non-responder***

#### **9. *Non-compliant***

Tratamentul cu VELCADE trebuie întrerupt la apariția oricărui efect toxic non-hematologic de Gradul 3 sau hematologic de Gradul 4, excluzând neuropatia. Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu VELCADE poate fi reinițiat.

#### **10. *Reluare tratament (condiții) – doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)***

Dintre pacienții cu MM, 31-60% care au avut un răspuns inițial la terapia cu Velcade au avut reinițierea tratamentului cu rezultate, iar 75% dintre pacienți cu răspuns (>6 luni TFI-treatment free interval) au răspuns la reinițierea tratamentului. (Wolf JL, ASH, 2006, Conner TM, ASH, 2006, Sood R, 31st ESMO Congress, 2006.

#### **11. *Prescriptori: Medicii specialiști hematolog și oncolog***

**Pubertatea precoce** se definește prin apariția semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieți și/ sau apariția pilozității puboaxilare P2 la ambele sexe. Deși la o privire superficială instalarea precoce a pubertății nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precoce a pubertății se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetițelor menstruate la vârste mici și, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precoce se însoțește de o accelerare a vitezei de creștere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creștere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia țintă genetic. O serie de studii observaționale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor și de 156 cm în cazul băieților cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferențe de înălțime față de media populațională de 10 cm în cazul sexului feminin și de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar si colab 1995, Kauli si colab., 1997).

**Pubertatea precoce adevărată** se definește ca fiind apariția semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creșterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") și consecutiv creșterea secreției de LH și FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este **pubertatea precoce adevărată idiopatică**, a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieților pubertatea precoce adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecție al pubertății precoce adevărate este cu superagoniști de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH și FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertății precoce adevărate idiopatice, dar și pubertății precoce adevărate secundare pseudopubertății precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. Deasemeni se adresează și pubertății precoce datorate hamartomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum și pubertăților precoce determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precoce persista.

Eficiența tratamentului asupra vitezei de creștere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) și asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este inițiat mai rapid.

## I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU TRIPTORELIN

### 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu triptorelin

A. Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:

#### 1. Criterii clinice:

- vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin și 9 ani la sexul masculin;
- accelerarea vitezei de creștere (> 6 cm/an) remarcată de părinți sau de medicul pediatru ori medicul de familie;
- progresia rapidă (în mai puțin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;
- apariția semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/ creșterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3-4 ml)/adrenarha la ambele sexe;

- talie superioară vârstei cronologice

#### 2. Criterii paraclinice:

- vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an
- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevărat (LH la 4 ore de la administrare dipherelin > 6 mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrare diphereline solubil > 60 pg/ml)
- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană mai mare de 1,8 ml sau lungimea uterului > 34 mm sau identificarea ecografică a endometriului diferențiat;
- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (foliculi mai

mari de 4 mm, mai multi de 6)

*N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.*

B. Sunt excluși de la tratamentul cu triptorelin pacienții care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică - sau pacienții cu pseudopubertate precoce; fac excepție pacienții care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activității gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertății precoce adevărate. De asemeni se exclud pacienții a căror vârstă osoasă depășește 12,5-13 ani la momentul diagnosticării.

## **2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):**

Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:

- a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an
- b. niveluri plasmatiche crescute de LH, FSH, estradiol / testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil
- c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

## **3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu triptorelin:**

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinina
- Dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune.
- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

## **II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU TRIPTORELIN LA PACIENȚII CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de

A. Criterii clinice:

- vârstă – cu cât vârsta este mai mică și tratamentul este mai precoce, cu atât eficiența este mai mare, câștigul taliei finale fiind mai important;
- gradul de progresie a maturizării – se vor trata de elecție copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puțin de 3 luni;
- gradul dezvoltării pubertare Tanner;
- talia estimată – cu cât aceasta este mai redusă, indicația de tratament este mai puternică.

B. Criterii paraclinice:

- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic **bazale** sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la testele de stimulare cu triptorelin solubil;
- diferențierea endometrului la ecografia utero-ovariană
- avans rapid al vârstei osoase.

## **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ ÎN TRATAMENT CU TRIPTORELIN**

Terapia cu Triptorelin se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin (Diphereline).

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze aparținătorii asupra eficacității, a reacțiilor adverse și a vizitelor periodice pentru administrarea și monitorizarea tratamentului. Tratamentul se inițiază și se controlează doar în centrele specializate în tratarea și monitorizarea acestei afecțiuni.

Preparatul se va administra intramuscular profund la intervale de 26-28 zile în doze de 3,75 mg la copii cu greutate > 30 kg, respectiv 1,88 mg la copii cu greutate < 30 kg (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcție de greutate, ci și de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

## **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU TRIPTORELIN (DIPHERELINE)**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu triptorelin vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog care lucrează în instituții pediatrice**, numit mai jos **medic evaluator**.

**1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):**

La interval de 3 luni

**2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie și semne clinice controlate: încetinirea vitezei de creștere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare
- Încetinirea procesului de maturizare osoasă
- LH, și estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Îmbunătățirea prognosticului de creștere

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie și semne clinice controlate
- LH, FSH și estradiol/testosteron plasmatic bazale – valori prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Menținerea prognosticului de creștere nefavorabil

**3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea frecvenței de administrare):**

- Simptomatologie evolutivă
- Avansarea vârstei osoase
- Valori ale FSH, LH și estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare
- Prognostic de creștere nefavorabil

**4. Procedura de avizare a terapiei:**

La inițierea terapiei cu triptorelin avizul de principiu al comisiei CJAS va fi dat pentru **1 an** de tratament cu doza de 1,88, respectiv 3,75 mg la 26 - 28 de zile.

a) În caz pozitiv medicul evaluator emite scrisoare medicală de implementare pentru 3 luni de tratament prin medicul de familie la care este arondat pacientul. După 3 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacității și monitorizare și ciclul se repetă.

b) Dacă medicul evaluator constată la una din evaluări apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de compliance a pacientului la terapie/monitorizare va transmite *imediat* Comisiei CJAS decizia de întrerupere a terapiei.

**5. Evaluarea rezultatului terapeutic după 1 an și decizia de a continua sau opri acest tratament** se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorie. Reavizarea terapiei pentru următorul an se va face în condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

**V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROTOCOL DE TRATAMENT CU TRIPTORELIN AL PACIENȚILOR CU PUBERTATE PRECOCE**

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;
- Apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;
- Compliance scăzută la tratament și monitorizare;
- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.
- Talia adultă estimată este acceptabilă (în range-ul taliei tinta genetice)

*N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluția rapidă spre sudarea cartilajelor de creștere cu pierderi semnificative ale taliei finale.*

Conform clasificarii REAL/WHO limfoamele non-Hodgkin se impart in agresive si indolente. Limfoamele agresive cu grad inalt de malignitate necesita tratament imediat dupa diagnosticare pentru ca evolutia lor naturala este spre deces.

Limfoamele indolente au o evolutie naturala blanda care se intinde pe mai multi ani. In ciuda evolutiei lor blande, in momentul de fata, limfoamele indolente sunt incurabile cu mijloacele terapeutice existente.

### **1. Diagnostic:**

Pentru stabilirea diagnosticului de certitudine este obligatorie biopsia - de cele mai multe ori ganglionara - urmata de examenul histopatologic si imunohistochimic care permit incadrarea limfoproliferarii in categoria malignitatilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) si forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel si diagnosticul diferential excluzandu-se alte proliferari benigne sau maligne precum si alte cauze de adenopatii. De retinut ,diagnosticul histopatologic si imunohistochimic este obligatoriu.

Metodele de diagnostic hematologice (hemoleucograma, medulograma, imunofenotiparea limfocitelor din sange sau maduva prin citometrie in flux), biologice (VSH, fibrinogen, proteina C reactiva. Lacticoodehidrogenaza serica, functia renala, functia hepatica), imagistice (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului si stadializarea limfoamelor, adica stabilirea gradul de extensie al bolii la diagnostic.

Alte teste de laborator care aduc elemente de prognostic, dar care nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului sunt testele citogenetice si de biologie celulara. Aceste teste sunt facultative.

### **2. Indexul Prognostic Internațional**

Indexul Prognostic International a fost elaborat pentru a putea prezice raspunsul la terapie al pacientilor cu limfoame difuze cu celule mari. Indexul cuprinde 5 parametri. In lista de mai jos sunt subliniati factorii de prognostic nefavorabili:

- Varsta (sub sau **peste 60**)
- Stadiul (I si II versus **III si IV**)
- Absenta sau **prezenta limfoamelor localizate extraganglionar**
- Statusul de performanță (pacient capabil sa desfasoare normal activitățile zilnice sau **pacient care are nevoie de ajutor ca să desfășoare activitățile zilnice**)
- LDH (lacticoodehidrogenaza) serică (nivelul LDH normal sau **crescut**)

Pentru fiecare factor nefavorabil de prognostic este calculat un punct. Indexul clasifica pacientii cu limfoame in 4 categorii.

Pacient cu risc scăzut (0 sau 1 punct) înseamnă că pacientul respectiv a cumulat în majoritate factori de prognostic favorabili (pacient tanar, capabil sa desfasoare activitatile zilnice fără ajutor, stadiul I al bolii, etc).

Pacient cu risc crescut (4 sau 5 puncte) înseamnă că pacientul respectiv a cumulat în majoritate factori de prognostic nefavorabili (pacient in vârstă, nivel seric crescut al LDH, nu este capabil sa desfășoare activitatile zilnice fără ajutor, etc).

Indiferent de tipul de limfom mai bine de 75% din pacientii cu risc scăzut vor supraviețui peste 5 ani, în timp ce numai 30% din pacienții cu risc crescut vor supraviețui peste 5 ani.

Indexul de prognostic permite medicului curant să întocmească un plan de tratament mai eficient decât dacă ar ține cont numai de stadializare și examenele histopatologice. Acest aspect a devenit mai important în special în ultima perioadă de timp pentru că au fost descoperite noi regimuri de terapie mai eficace, a căror administrare este uneori însoțită și de mai multe efecte secundare.

Indicele de prognostic poate să îi ajute pe medici indicând dacă aceste tratamente sunt benefice sau nu. Corespunzător, există și Index Prognostic Internațional pentru limfoamele foliculare (FLIPI).

### 3. Tratament:

Chimioterapia cu ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednison (CHOP) combinată cu 8 doze de Mabthera® (rituximab) administrată la 14 sau 21 zile este considerat tratamentul standard de primă linie pentru toate stadiile de limfom cu celulă mare B, CD20+. În cazul recaderii sau lipsei de răspuns la acest tip de tratament se recurge la chimioterapie de linia a doua, mai agresivă: ICE, DHAP, ESHAP, EPOCH, MINE, care se poate asocia cu Mabthera® (rituximab), sau se recurge la transplantul de celule stem periferice, sau la includerea pacienților în studii clinice (chimioterapie cu doze crescute, menținere cu rituximab, etc)<sup>2</sup>.

Chimioterapia cu ciclofosfamidă, vincristină, prednison cu sau fără doxorubicină (CHOP) la care se asociază Mabthera® (rituximab) reprezintă tratamentul de primă linie pentru stadiile III și IV ale limfomului folicular. În formele indolente se recomandă tratamentul de menținere cu Mabthera® (rituximab), administrat la 2 sau 3 luni, timp de 2 ani.

Mabthera® (rituximab) poate fi utilizat de asemenea în combinații, ca tratament de primă sau a doua linie și a altor tipuri de limfoame (limfom de mantă, limfom Burkitt, etc.)

Doza recomandată de Mabthera® (Rituximab) în asociere cu chimioterapia este de 375 mg/m<sup>2</sup> suprafața corporală, pentru 8 cicluri (14 sau 21 zile pe ciclu), administrat în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie.

Doza recomandată de MabThera (Rituximab) în tratamentul de întreținere este de 375 mg/m<sup>2</sup> suprafața corporală o dată la 2 sau 3 luni, până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maxim 2 ani<sup>1</sup>.

### B1. Limfom folicular Diagnostic și evaluare

#### Diagnostic:

Biopsie ganglionară și/sau biopsie medulară pentru diagnosticul de limfom cu examen histopatologic și imunohistochimic (CD20)

Teste suplimentare din sânge sau măduvă osoasă pentru a stabili tipul exact de limfom:

Markerii celulari de suprafață

Teste genetice (dacă sunt necesare)

Explorări imagistice pentru stadializare



#### Evaluare:

Examinare fizică în special a zonelor cu noduli limfatici, ficat și splină

Verificare stare generală

Întrebări despre febră și scădere în greutate

Hemoleucogramă completă

Teste de sânge pentru evaluarea funcției renale și hepatice, LDH serice, calciu seric și acid uric.

Radiografie toracică sau CT

CT abdomen și pelvis

#### Facultativ:

Aspirație medulară și biopsie

CT gât

Discuții despre efectele terapiei asupra fertilității

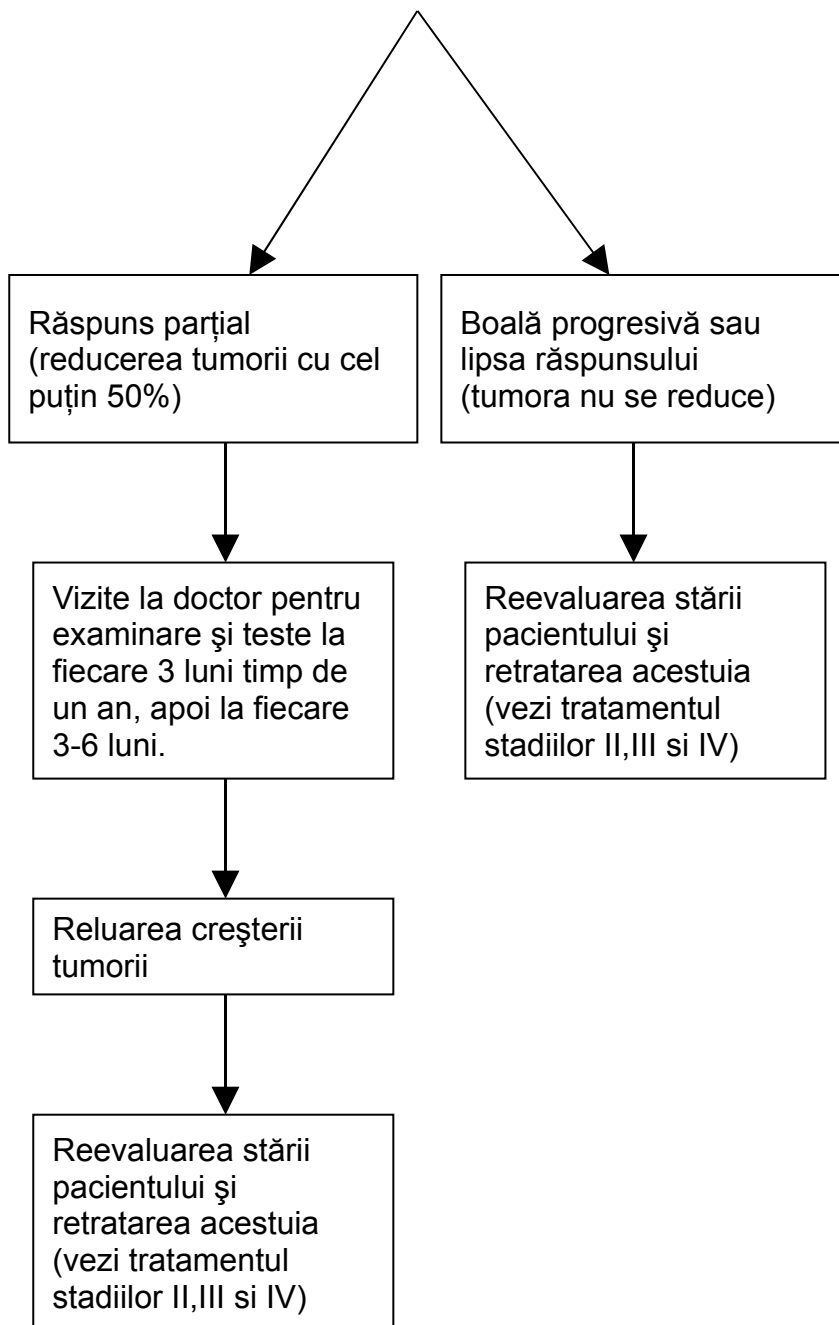
Teste sanguine pentru determinarea beta-2-microglobulinei și a acidului uric

Măsurarea imunoglobulinelor

### B1. Limfom folicular Protocol Terapie



**Tratament initial:**  
Stadiul I sau II  
Chimioterapie (COP) ± iradierea zonei afectate



## B1. Limfom folicular Protocol terapie

### Tratament initial:

Stadiul II cu adenopatie abdominală sau  
stadiul III și IV

### Evaluarea indicației de tratament:

Pacient eligibil pentru studii clinice  
Limfomul este cauzator de simptome  
Posibilă afectare a organelor vitale  
Elemente sanguine scăzute  
Mase tumorale mari  
Creșterea susținută a tumorii după 6 luni  
Pacientul solicită tratament

Nu există indicație de  
tratament

Vizite la doctor pentru  
examinare și teste la  
fiecare 3 luni timp de  
un an, apoi la fiecare  
3-6 luni.

Reluarea creșterii  
tumorii

Tratament de linia  
a 2-a

Transformare în limfom  
difuz (biopsia poate fi  
utilă) – vezi protocolul  
de tratament pentru  
limfomul difuz

Există indicație de  
tratament

Chimioterapie COP  
(ciclofosfamidă, vincristin,  
prednison) + rituximab

Raspuns  
parțial sau  
complet

Mentinere  
cu rituximab

Urmărire în  
caz de  
recădere

Tratament de  
linia  
a 2-a (R-COP)

## **B2. Limfom difuz cu celule mari B**

### **Diagnostic și evaluare**

#### **Diagnostic:**

Biopsie ganglionară și/sau biopsie medulară pentru diagnosticul de limfom cu examen histopatologic și imunohistochimic (CD20)

Teste suplimentare din sânge sau măduvă osoasă pentru a stabili tipul exact de limfom:

Markerii celulari de suprafață

Teste genetice (dacă sunt necesare)

Explorari imagistice pentru stadializare



#### **Evaluare:**

Examinare fizică în special a zonelor cu noduli limfatici, ficat și splină

Verificare stare generală

Întrebări despre febră și scădere în greutate

Hemoleucogramă completă

Teste de sânge pentru evaluarea funcției renale și hepatice, LDH serice, calciu seric și acid uric.

Radiografie toracică

CT torace, abdomen și pelvis

Aspirație medulară și biopsie

Calcularea Indicelui de Prognostic Internațional (IPI)

Teste sanguine pentru determinarea beta-2-microglobulinei

Evaluarea funcției cardiace prin ecocardiografie

#### **Facultativ:**

CT gât

CT sau RMN al capului

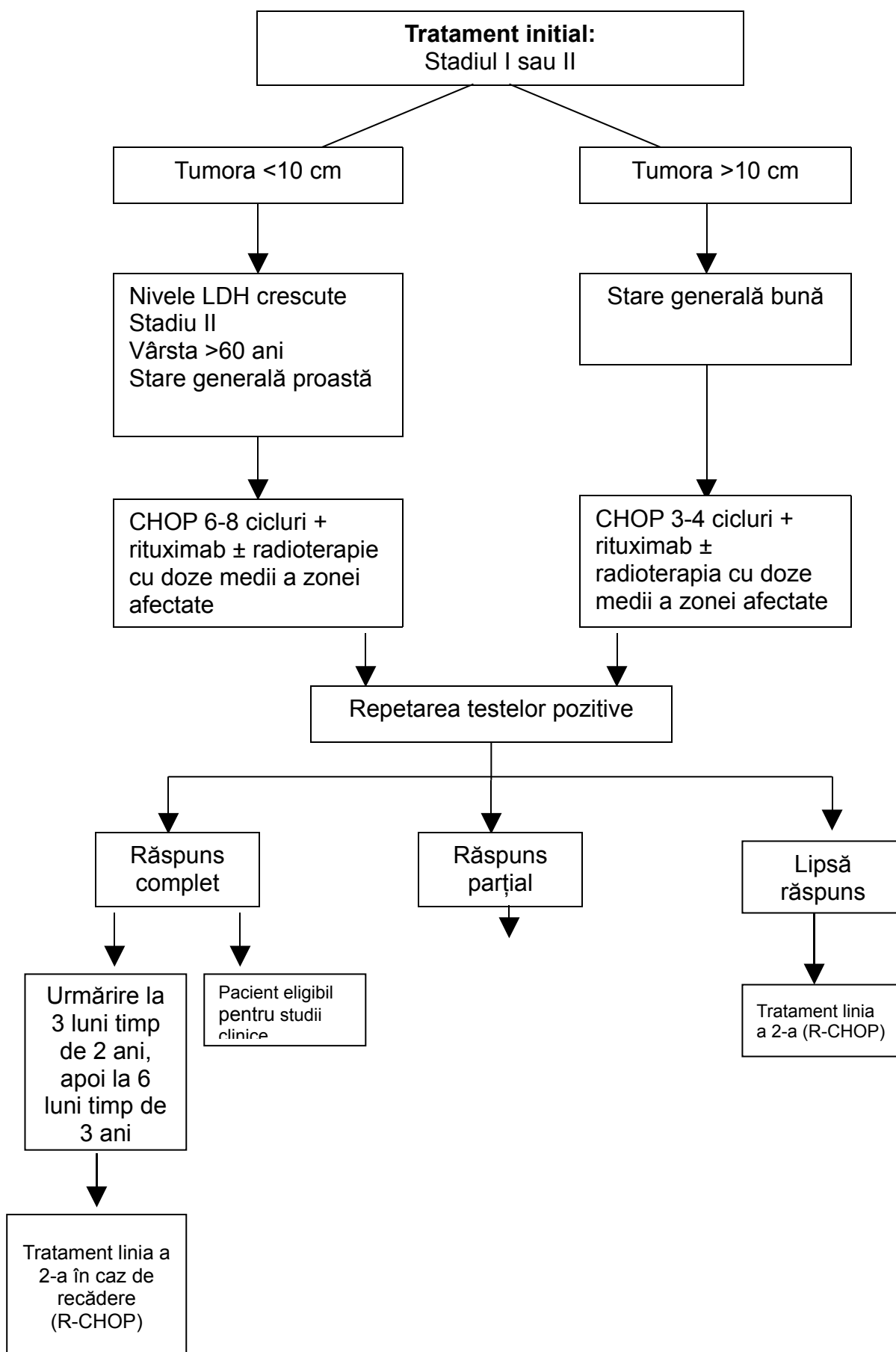
Discuții despre efectele terapiei asupra fertilității

Examen coprologic în caz de anemie

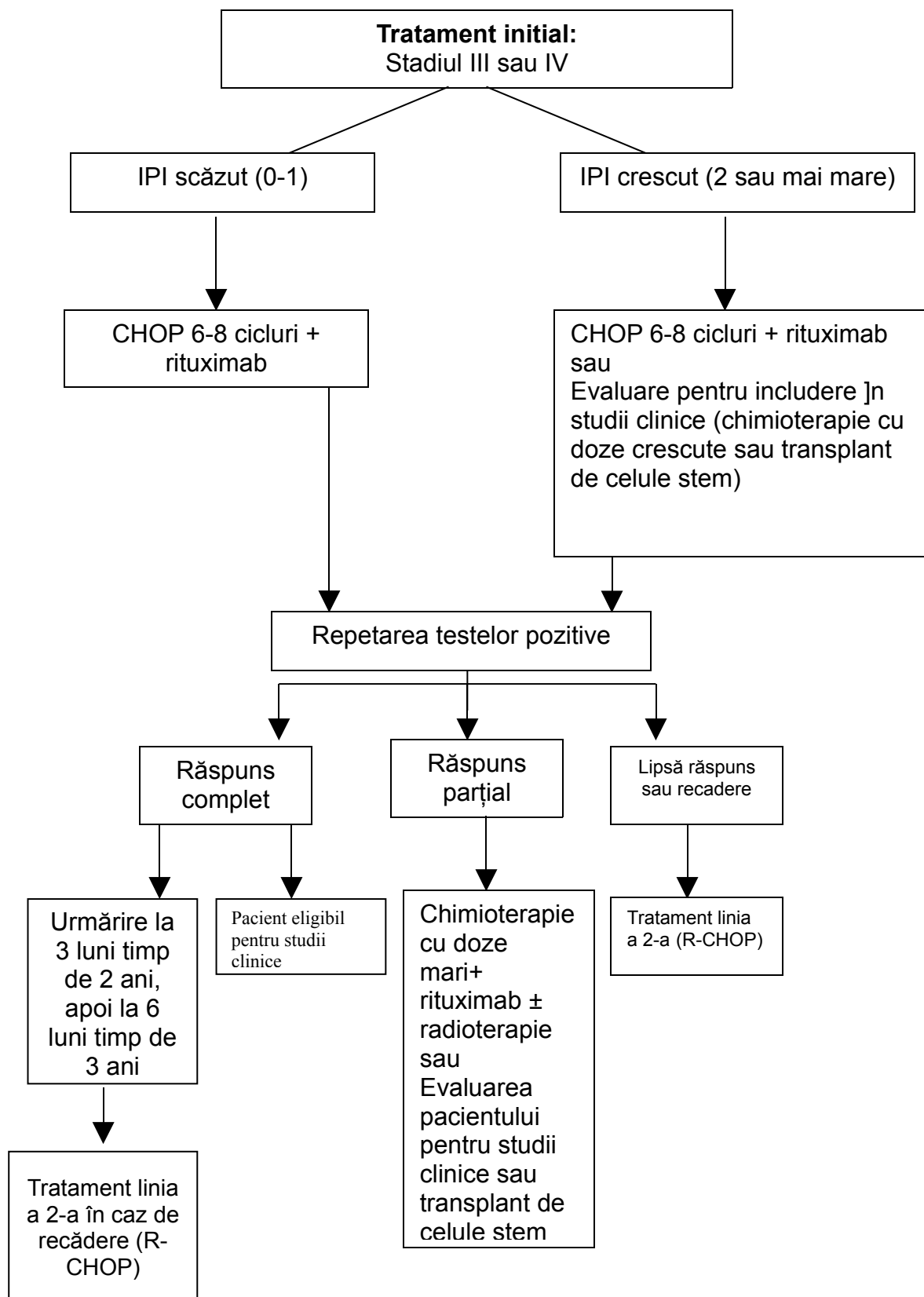
Teste HIV

Puncție rahidiană dacă limfomul este sinusal, testicular, spinal sau dacă testul HIV este pozitiv

**B2. Limfom difuz cu celule mari B**  
**Protocol terapie**



**B2. Limfom difuz cu celule mari B**  
**Protocol terapie**



**MabThera (Rituximab) este indicat atat pentru tratamentul pacientilor cu limfom folicular, netratati anterior, in asociere cu chimioterapia COP, cat si al pacientilor cu limfom folicular chimioresistent sau care a recidivat de doua sau mai multe ori dupa chimioterapie<sup>1</sup>.**

**MabThera (Rituximab) este indicat pentru tratamentul pacientilor cu limfom non-Hodgkin difuz cu celula mare B, cu marker CD 20 pozitiv, in asociere cu chimioterapia CHOP<sup>1</sup>.**

**MabThera (Rituximab) este indicat pentru tratamentul de intretinere al limfomului folicular refractar/recidivat care a raspuns la tratamentul de inductie cu chimioterapie, cu sau fara MabThera<sup>1</sup>.**

In cazul limfoamelor agresive asocierea R-CHOP creste rata remisiunilor complete de la 30-40% in cazul chimioterapiei conventionale, la 76-85% si chiar 95%. Aceste rezultate sunt semnificative, avand in vedere ca limfoamele agresive au o istorie naturala de scurta durata cu o evolutie rapida catre deces (6-12 luni).

La pacientii tineri, studiul MInT a demonstrat ca MabThera plus chimioterapia imbunatatesc semnificativ TTF si OS pentru pacientii cu DLBCL

–3-ani EFS: 79% vs 59%;  $p < 0.001$

–3-ani OS: 93% vs 84%;  $p < 0.001$ <sup>4</sup>

In cazul limfoamelor indolente, indiferent de regimul de chimioterapie (CVP, CHOP, MCP, CHVP) terapia pe baza de MabThera a demonstrat o imbunatatire semnificativa a supravietuirii globale in 4 studii de faza III cu follow-up pe termen lung (pana la 5 ani)

–R-CVP vs CVP: 4-ani OS estimat: 83% vs 77%  $p = 0.0290$

–R-CHOP vs CHOP: 4-ani OS: 90% vs 81%  $p = 0.039$ <sup>5</sup>

Deși cu o evolutie naturala mai blanda (5-10 ani), limfoamele indolente au un management mai dificil din cauza recaderilor frecvente si a imposibilitatii obtinerii vindecarii utilizand schemele standard de tratament. Beneficiul terapiei cu *rituximab* si chimioterapie se cuantifica pentru pacientii cu limfoame indolente si in cresterea supravietuirii fara semne de boala de la 15 luni la 32 de luni.

In cazul limfoamelor indolente, tratamentul de intretinere creste supravietuirea fara progresie cu mai mult de 3 ani.

**Protocol Terapeutic****I. Definitia afectiunii****Trombocitemia esentiala**

Sindroamele mieloproliferative cronice sunt caracterizate prin dereglări neoplazice ale celulelor stem hematopoetice. Aceste tulburări se datorează unei expansiuni clonale ale celulelor stem hematopoetice, determinând un grup de tulburări care include patru entități: trombocitemia esențială, policitemia vera, leucemia mieloidă cronică și osteomielofibroza.

Thrombocitemia esențială este caracterizată de o creștere a numărului de plachete peste limita normală care este considerată de majoritatea laboratoarelor a fi între 150,000 și 450,000/μl (Petrides 2001). În general, creșterea numărului plachetelor, vârsta înaintată și factorii de risc adiționali cum ar fi hipercolesterolemia și/sau diabetul zaharat care determină alterări vasculare sunt asociate cu un risc crescut de complicații tromboembolice.

Trombocitemia esențială este considerată o boală a vârstei mijlocii, cu instalare în decadele 5 și 6 ale vieții și preponderență ușor crescută la femei (3,4). De asemenea, boala este frecvent diagnosticată la pacienți asimptomatici, adulți tineri și chiar copii (aproximativ 10 – 25% dintre pacienții cu trombocitemie esențială sunt adulți cu vârsta sub 40 de ani). Este de remarcat faptul că, dintre pacienții asimptomatici, aproximativ 7% pe an vor deveni simptomatici. Incidența bolii în populația generală este de 2,5 cazuri/100000persoane/an.

**II. Stadializarea afectiunii**

Nu există în literatura de specialitate o stadializare specifică acestei afecțiuni. Creșterea numărului trombocitelor determină apariția evenimentelor tromboembolice care conduce la creșterea morbidității și – dacă sunt implicate arterele coronare, cerebrale sau artera pulmonară – a mortalității. Din acest motiv, prevenția primară și secundară a trombozei prin scăderea numărului de plachete are o importanță critică pentru pacienții suferinzi de trombocitemie esențială. Se estimează că 25% dintre pacienții cu trombocitemie dezvoltă complicații tromboembolice (Beykirch și colab., 1997).

**III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**

Criteriile PVSG adoptate internațional diagnostichează trombocitemia esențială conform unor criterii de excludere eliminând trombocitozele secundare (reactive) și alte MPD-uri, pe baza unor criterii specifice acestor boli (cromozomul Ph pentru leucemia mieloidă cronică, creșterea masei celulelor roșii sau Ht pentru policitemia vera, fibroza excesivă de colagen pentru IMF), precum și câteva criterii nespecifice pentru excluderea trombocitozelor secundare (ex. inflamații sau deficiența depozitelor de fier, etc), dar nu oferă criterii de recunoaștere pozitivă a trombocitemiei esențiale. În contradicție, noile criterii ale MPDs, elaborate de Michielis și colab, European Working Group on MPD, precum și noile criterii ECP (extensia criteriilor WHO) se bazează în primul rând pe recunoașterea caracteristicilor fiecărui subtip de MPD (ex. pe baza examenului histopatologic al maduvei osoase). Thiele și colab au arătat că examenul histopatologic poate diferenția TE, PV (inclusiv stadiul prepoliticemic) și IMF (inclusiv stadiile IMF-0 și IMF-1) și, în completare, poate diferenția cazurile cu trombocitoză secundară sau eritrocitoză).

Urmare a celor descrise mai sus, câteva concluzii sunt importante și necesare:

1. Este recomandată diagnosticarea MPD-TE conform criteriilor ECP sau WHO. De asemenea, este importantă efectuarea biopsiei în centre specializate înainte de începerea oricărui tratament. Doar în cazul pacienților care au beneficiat deja de terapie citoreductivă și la care nu s-a efectuat biopsia, precum și la pacienții varstnici sau a caror stare de sănătate este precară, se accepta diagnosticul trombocitemiei esențiale conform criteriilor PVSG.

2. Obiectivul tratamentului sindroamelor mieloproliferative cu trombocitemie este sa inlature complicatiile fatale posibile si sa previna sau sa diminueze simptomatologia clinica. Obiectivul major este sa previna trombozele, precum si complicatiile tromboembolice, ca fiind cauza principala de morbiditate si mortalitate.
3. Tratamentul trebuie individualizat in functie de riscul individual al fiecarui pacient la tromboza si sangerare majora. Sangerarea poate fi usor prevenita prin mentinerea numarului plachetelor sub  $1000 \times 10^9 /L$  (sau sub  $1500 \times 10^9 /L$  la pacientii sub 40 de ani) prin utilizarea medicatiei citoreductive si evitarea antiagregantelor la aceste valori mari.

Urmatoarele criterii sunt recunoscute ca factori majori de risc pentru tromboza si embolism:

- a) Varsta peste 60 de ani
- b) Prezenta unui eveniment trombotic anterior
- c) Numarul plachetelor ( $350 - 2200 \times 10^9/L$  cu un varf la  $900 \times 10^9/L$ ) asa cum s-a aratat in metat analiza efectuata de Michelis si colab, precum si conform concluziei ca tratamentul citoreductiv previne complicatiile trombotice
- d) Factorii aditionali de risc includ trombofilia mostenita (deficiente de proteine C si S, mutatia Leiden a FV, deficienta antitrombina, etc). Nivelurile foarte crescute ale FII si FVIII, ca si nivelurile scazute ale FXII, trebuie luate in considerare (daca sunt dozate). Alti factori de risc recunoscuti includ sindromul antifosfolipidic, formele clinice avansate ale ATS ale arterelor coronare, cerebrale, etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infectii sistemice, afectiuni maligne aditionale, interventii chirurgicale majore.
- e) Tratamentul trebuie sa nu faca rau pacientului ( se aplica principiul *primum non nocere*). Daca luam in considerare posibila leucogenicitate a oricarui medicament citostatic, inclusiv hidroxiureea, medicamentul se poate administra pentru perioade prelungite de timp numai la pacientii a caror speranta de viata nu este substantial mai lunga decat timpul mediu de tranzitie la s-AML (aprox. 15 ani). In mod arbitrar, hidroxiureea poate fi administrata ca prima linie terapeutica la pacienti in varsta de peste 60 de ani.

#### IV. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

Obiectivul terapeutic al terapiei trombo-reductive cu HU, ANG sau IFN trebuie sa fie normalizarea numarului de plachete ( sub  $400 \times 10^9/L$ ) la pacientii cu risc crescut cu indicatie pentru agenti trombo-reductivi, mai ales la cei cu risc trombofilic aditional. La pacientii cu risc scazut fara factori aditionali trombofilici ( indicatia pentru terapia citoreductiva s-a bazat exclusiv pe numarul crescut de plachete) obiectivul de a reduce numarul de plachete sub  $600 \times 10^9/L$  pare satisfacator.

Tratamentul de mentinere este intotdeauna necesar. Tratamentul se mentine toata viata.

Pe baza principiilor enuntate mai sus, iata in cele ce urmeaza

#### Algoritmul de tratament al sindroamelor mieloproliferative cu trombocitemie, in conformitate cu riscul individual

Nr. Plachete( $\times 10^9/L$ )	18-60 ani/absenta in antecedente a evenimentelor tromboembolice, trombofilie negativ	18-60 ani/prezenta in antecedente a evenimentelor tromboembolice, trombofilie pozitiv	> 60 de ani
400-1000 + ASA	(O) sau ASA	IFN sau ANG + ASA	(HU*)
600-1000 progresiv***	IFN sau ANG + ASA	IFN sau ANG + ASA	HU + ASA
1000-1500 ASA **	IFN sau ANG sau ASA	IFN sau ANG (+ASA**)	HU +
1500-2000	(HU □) IFN sau ANG	HU □ IFN sau ANG	HU
>2000	HU (+/- TAF) □ IFN sau ANG	HU (+/- TAF) □ IFN sau ANG	HU



>2000 +sangerare majora  
HU

HU +TAF □ IFN sau ANG

HU +TAF □ IFN sau ANG

TAF +

Risc standard

Risc crescut

\*ASA permisa la pacientii foarte tineri sau la cei la pacientii in varsta la indicatia medicului cardiolog

\*\*HU trebuie administrata la pacienti cu status trombofilic additional; la ceilalti pacienti este optional.

\*\*\*Trombocitemie progresiva cu cresteri ale numarului de plachete > 200 x10<sup>9</sup>/L)

( ASA – aspirina, IFN – interferon alpha, ANG – anagrelide, HU- hydroxyureea, TRF- trombofereza, O- optional).

Comentarii:

1. Am introdus notiunea de sindroame mieloproliferative cu trombocitemie pe baza experientei pacientilor cu cresteri ale numarului de plachete >200 x10<sup>9</sup>/L in 2 luni vor atinge intotdeauna cifre ale numarului de plachete pentru care este indicata terapia tromboreductiva. Introducerea timpurie a terapiei minimizeaza timpul in care pacientii sunt suspusi unui risc crescut de tromboza, in concordanta cu studiile care arata ca riscul trombotic este dependent de timpul in care numarul de plachete este crescut.
2. Dozele recomandate sunt urmatoarele: ASA 50 – 100 mg/zi (sau chiar 100 mg la doua zile); ANG – 1 – 5 mg/zi; IFN 1 -30 MIU/saptamana; HU 0,5 – 2 mg/zi.
3. In cazul insuficientei acestor doze sau aparitiei efectelor adverse, IFN poate fi un substitut pentru ANG si vice versa. In cazul unui efect insuficient sau aparitiei efectelor adverse, un alt agent dintre cei trei agenti tromboreductivi poate fi adaugat in combinatie, permitand reducerea dozei medicamentului administrat ca prima linie terapeutica.
4. Alegerea intre ANG si IFN este decizia medicului curant, care va adapta tratamentul in functie de particularitatile cazului (de ex. complianta la administrarea IFN, etc). In TE adevarata, ANG poate fi prima decizie terapeutica la pacientii tineri, fara a reprezenta o recomandare absoluta.
5. La niveluri crescute ale plachetelor (>1500 x10<sup>9</sup>/L si mai ales (>2000 x10<sup>9</sup>/L) exista in paralel risc trombotic si hemoragic. Iata de ce se recomanda atingerea in cat mai scurt timp a unui numar de plachete sub 1000 x10<sup>9</sup>/L. La acest nivel, singurul risc este cel al trombozelor, care poate fi redus prin adaugarea de ASA. Pentru a realiza rapid reducerea numarului de trombocite, se recomanda administrarea HU chiar si la pacienti cu varsta<60 de ani. Odata ce numarul de plachete se reduce sub 1000 x10<sup>9</sup>/L, putem schimba HU fie cu ANG, fie cu IFN.
6. Daca pacientul aflat sub tratament cu ANG sau IFN nu are efecte adverse semnificative si implineste varsta de 60 de ani, administrarea continua a medicatiei este permisa.
7. ASA poate fi administrata discontinuu la pacientii cu risc scazut daca terapia de mentinere tromboreductiva mentine constant numarul de plachete sub 400 x10<sup>9</sup>/L. ASA nu se administreaza la pacientii cu anticoagulante (warfarin sau medicatie similara), care constituie terapia pe toata durata vietii la pacientii cu istoric de tromboembolism venos. ANG nu se administreaza la gravide sau la pacientele care isi planifica o sarcina.
8. Sangerarea trebuie rezolvata utilizand etamsilat, derivati de plasma, agenti nespecifici. Antifibrinoliticele sau concentrati ce contin factori activatori ai coagulării trebuie evitati sau utilizati in caz exceptional cu precautie (mai ales la pacienti cu accidente tromboembolice in antecedente, aceste interventii terapeutice pot determina recurenta).Fireste, administrarea antiagregantelor trebuie intrerupta.

Thromboreductin (anagrelidum) trebuie dozat individual pentru fiecare pacient. Doza initiala este de 1 mg administrat oral, de doua ori pe zi. Doza initiala se mentine cel putin o saptamana. Dupa o saptamana, doza poate fi scazuta gradat pentru fiecare pacient pentru a obtine doza minima eficace necesara pentru a reduce si/ sau a mentine numarul trombocitelor sub 600 x10<sup>9</sup>/L si, in mod ideal la valori intre 105 x10<sup>9</sup>/L – 400 x10<sup>9</sup>/L . Cresterea dozei nu trebuie sa depaseasca 0,5 mg in oricare saptamana, iar doza maxima unica recomandata nu trebuie sa depaseasca 2,5 mg. Raspunsul terapeutic trebuie controlat periodic.Daca doza initiala este>1mg pe zi, numarul trombocitelor se verifica o data la doua zile in timpul primei saptamani de tratament si cel putin o data pe saptamana dupa aceea, pana se obtine o daza de intretinere stabila. De obicei, se observa o reducere a numarului trombocitelor in 14 pana la 21 de zile de la inceputul tratamentului, iar la majoritatea pacientilor se observa si se mentine un raspuns terapeutic adecvat la o doza de 1 pana la 3 mg pe zi. Schimbarea unui tratament anterior (HU sau INF) trebuie facuta intr-o maniera de intreprundere. ANG este indicata pentru uz permanent. Dupa incetarea

tratamentului, o recidiva a numarului de trombocite catre valorile de dinaintea tratamentului va aparea in cateva zile.

#### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

Monitorizarea tratamentului implica monitorizarea cu strictete a numarului trombocitelor. Se recomanda efectuarea hemoleucogramei regulat (hemoglobina, numararea trombocitelor si leucocitelor) Evaluarea parametrilor hepatici (TGO, TGP) si testele functiei renale (creatinina serica, ureea) trebuie efectuate la intervale regulate, mai ales in cazul disfunctiilor hepatice sau renale preexistente. Orice manifestare hemoragica/trombotica constituie un semnal de alarma pentru pacient pentru a se adresa medicului curant.

Nu se recomanda utilizarea concomitenta a ANG cu alti inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE III). Se recomanda precautie in utilizarea la copii. Deoarece contine lactoza, nu se administreaza la pacientii cu intoleranta la galactoza, deficit de lactaza sau sindrom de malabsorbtie la glucoza-galactoza.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament**

Nu se administreaza ANG la pacienti cu hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipientii medicamentului. De asemenea, nu se administreaza ANG la pacientii cu insuficiență hepatică severă precum si la pacientii cu insuficienta renala severa (clearance al creatininei <50 ml/min).

In studii clinice, pacientii cu afectiuni cardiovasculare de grad 3 sau 4 cu un raport terapeutic risc/beneficiu negativ au fost exclusi. Nu se administreaza ANG in sarcina si alaptare.

In caz de rezistenta terapeutica la ANG, trebuie avute in vedere alte tipuri de tratament. In timpul tratamentuluio, numararea trombocitelor trebuie efectuata regulat.

#### **VII. Reluare tratament (conditii) – nu este cazul - prescrierea se efectueaza pe o durata de timp nelimitata**

#### **VIII. Prescriptori – medici hematologi si oncologi**

## **I. Definitia afectiunii**

Leucemie cu celule păroase

## **II. Stadializarea afectiunii**

Leucemie cu celule păroase

## **III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**

Leucemie cu celule păroase: Tratamentul pacienților cu leucemie cu celule păroase.

## **IV. Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

Doza recomandată este de 2 milioane UI/m<sup>2</sup>, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienții care au fost, cât și pentru cei care nu au fost supuși splenectomiei. La majoritatea pacienților cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă de una până la două luni de tratament cu IntronA. Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină) pot necesita șase luni sau mai mult. Dacă boala nu prezintă o evoluție rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranță severă, trebuie menținută această schemă de tratament.

## **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

## **VI. Criterii de excludere din tratament :**

### **- Reacții adverse**

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonită și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

### **- Co-morbidități**

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

### **- Non-responder NA**

### **- Non-compliant NA**

## **VII. Reluare tratament (condiții) – NA**

## **VIII. Prescriptori- Medicii Hematologi, Oncologi**

---

## **I. Definitia afectiunii**

Leucemie mieloidă cronică

## **II. Stadializarea afectiunii**

Leucemie mieloidă cronică

## **III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**

Leucemie mieloidă cronică: monoterapie: tratamentul pacienților adulți cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocatie bcr/abl pozitivă.

#### **IV. Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

Doza recomandată de IntronA este de 4 până la 5 milioane UI/m<sup>2</sup>, administrate zilnic, subcutanat. S-a demonstrat că unii pacienți obțin un beneficiu în urma tratamentului cu IntronA, 5 milioane UI/m<sup>2</sup>, administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C), 20 mg/m<sup>2</sup>, administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg). Când numărul de celule sanguine albe este sub control, pentru a menține remisia hematologică trebuie să se administreze doza maximă tolerată de IntronA (4 –5 milioane UI/m<sup>2</sup> și zi).

#### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament :**

##### **- Reacții adverse**

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

##### **- Co-morbidități**

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

##### **- Non-responder**

Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt după 8 – 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puțin o remisie hematologică parțială sau o citoreducție relevantă din punct de vedere clinic.

##### **- Non-compliant NA**

#### **VII. Reluare tratament (condiții) – NA**

#### **VIII. Prescriptori- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)**

---

#### **I. Definiția afecțiunii**

Limfom folicular

#### **II. Stadializarea afecțiunii**

Limfom folicular

#### **III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**

Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia asociată de inducție, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP.

Încărcătura tumorală mare este definită ca având cel puțin una dintre următoarele caracteristici: masă tumorală mare (> 7 cm), apariția unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm), simptome sistemice (pierdere în greutate > 10 %, febră > 38° C, timp de peste opt zile sau transpirații nocturne), splenomegalie depășind zona ombilicului, obstrucție majoră a organelor sau sindrom de compresie, afectare orbitală sau epidurală, efuziune seroasă sau leucemie.

#### **IV. Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni. Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP, dar dispunem de experiență clinică numai pentru

schemele de tratament CHVP (asocierea de ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă și prednisolonă).

#### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament :**

##### **- Reactii adverse**

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

##### **- Co-morbiditati**

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

##### **- Non-responder NA**

##### **- Non-compliant NA**

#### **VII. Reluare tratament (conditii) – NA**

#### **VIII. Prescriptori- Medicii Hematologi, Oncologi (daca este cazul)**

---

#### **I. Definitia afectiunii**

Melanom Malign

#### **II. Stadializarea afectiunii**

Interferon alfa 2b este indicat în stadiile: IIB, IIC, IIIA,B,C de Melanom Malign

#### **III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**

Interferon alfa 2b este indicat ca terapie adjuvantă la pacienții care după intervenția chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurență sistemică, de exemplu pacienții cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

#### **IV. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

Terapie de inducție: interferon alfa-2b intravenos, 20 milioane UI/m<sup>2</sup>, zilnic, timp de 5 zile/săptămână, timp de 4 săptămâni; Tratament de întreținere, 10 milioane UI/m<sup>2</sup>, subcutanat, de 3 ori pe săptămână timp de 48 săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă apar reacții adverse severe/intolerante: granulocitele < 500/mm<sup>3</sup>; ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale. Tratamentul se va relua la 50 % din doza anterioară.

#### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze săptămânal în timpul fazei de inducție a terapiei și lunar în timpul fazei de întreținere a terapiei. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament :**

#### **- Reactii adverse**

Întrerupere tratament în caz de: granulocitele < 250/mm<sup>3</sup> sau ALT/AST > 10 x limita superioară a valorii normale; afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

#### **- Co-morbiditati**

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

#### **- Non-responder NA**

#### **- Non-compliant NA**

### **VII. Reluare tratament (condiții) NA**

### **VIII. Prescriptori Medici specialiști oncologie medicală**

---

#### **Definiția afecțiunii - Mielom multiplu**

#### **Stadializarea afecțiunii - Mielom multiplu**

#### **Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**

Ca terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50 % a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție.

#### **Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

*Mielom multiplu:* Terapie de întreținere: La pacienții care se află în faza de platou (o reducere de peste 50 % a proteinei mielomatoase) după chimioterapia inițială de inducție, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/m<sup>2</sup>, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

#### **Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

#### **Criterii de excludere din tratament :**

#### **- Reactii adverse**

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

#### **- Co-morbiditati**

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

#### **- Non-responder NA**

## **- Non-compliant NA**

**Reluare tratament (conditii) – doar pentru afectiunile in care exista prescriere pe o durata de timp limitata (ex. Hepatita cronica virala) NA**

**Prescriptori** - Medicii Hematologi; Oncologi

---

**Definitia afectiunii – Tumoră carcinoidă**

**Stadializarea afectiunii – Tumoră carcinoidă**

**Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**

Tratamentul tumorilor carcinoide cu metastaze limfatice ganglionare sau hepatice și cu "sindrom carcinoid".

**Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 – 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână, (o dată la două zile). Pentru pacienții cu boală avansată, poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul și după intervenția chirurgicală. Tratamentul trebuie continuat cât timp pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

**Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

**Criterii de excludere din tratament :**

### **- Reactii adverse**

Întrerupere tratament în caz de afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

### **- Co-morbiditati**

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

### **- Non-responder NA**

### **- Non-compliant NA**

**Reluare tratament (conditii) – NA**

**Prescriptori**- Medici specialisti oncologie medicala

Severitatea anemie pacientilor oncologici depinde de extinderea bolii de baza si de intensitatea terapiei antitumorale

Cele mai utilizate criterii pentru evaluarea toxicitatii induse terapeutic sunt cele ale World Health Organization (WHO) si National Cancer Institute (NCI),care sunt aproape identice in clasificarea severitatii anemiei.

TABEL 1

NR CRT	SEVERITATE	WHO (g/dl)	NCI (g/dl)
1.	GRAD 0 (NORMAL)	>11	NORMAL
2.	GRAD 1 (USOARA)	9,5-10,9	10,0-NORMAL
3.	GRAD 2 (MODERATA)	8.8-9,4	8,0-10
4.	GRAD 3 (GRAVA SEVERA)	6,5-7,9	6,5-7,9
5.	GRAD 4 (AMENINTA VIATA)	<6,5	< 6,5

Gradul de severitate al anemiei depinde de nivelul de Hb ,rapiditatea instalarii anemiei, mecanisme compensatorii si comorbiditati

Anemia a fost definita in ECAS ca “orice Hb mai mica de 11 g/dl indiferent de sex si varsta “

Bolnavii cu afectiuni maligne trebuie evaluati prin intierea tratamentului anemiei atunci cand:

Hb <11 g/dl indiferent de varsta sau sex

### **INDICATIILE GENERALE ALE TRATAMENTULUI CU EPOETINUM IN BOALA NEOPLAZICA**

#### CRITERII DE INCLUDERE :

- Tratamentul anemiei (Hb < 11 g/dl ) la pacientii adulti si copii cu tumori maligne solide sau hematologice care primesc sau urmeaza sa primeasca chimioterapie cu potential toxic medular sau hamatogen
- Tratamentul anemiei (Hb < 11 g/dl ) la pacientii adulti si copii cu tumori maligne solide sau hematologice care primesc sau urmeaza sa primeasca radioterapie cu potential toxic medular ori hematogen



- Tratamentul in scop paliativ la tumori maligne solide si hematologice ,adulti si copii ,cu sindrom anemic simptomatic (Hb < 11 g/dl ,fatigabilitate ,dispnee), inclusiv pacientii care au necesitat transfuzia de sange ( la valori ale Hb<8 g/dl ) si sindrom anemic asimptomatic (Hb < 11 g/dl )
- Tratamentul in scop paliativ la tumori maligne solide si hematologice ,adulti si copii ,cu sindrom anemic simptomatic (Hb < 11 g/dl ,fatigabilitate ,dispnee), inclusiv pacientii care au necesitat transfuzia de sange ( la valori ale Hb<8 g/dl )
- Tratamentul pacientilor anemici (Hb < 11 g/dl) dependenti de transfuzii ,situatie in care eritropoietina se initiaza concomitent cu transfuzia de sange
- Fac exceptie de la regulile prezentate situatiile in care tratamentul cu EPOETINUM este singura alternativa terapeutica la pacient cu anemie severa care il mentine in viata:
  - Imposibilitatea transfuziei de sange legate de pacient (sideremia crescuta , lipsa sangelui compatibil,refuzul transfuziei de catre pacient)
  - Sindroame mielodisplazice

In situatiile mentionatese accepta tratamentul cu EPOETINUM la valori ale Hb mai mici de 8 g/dl.

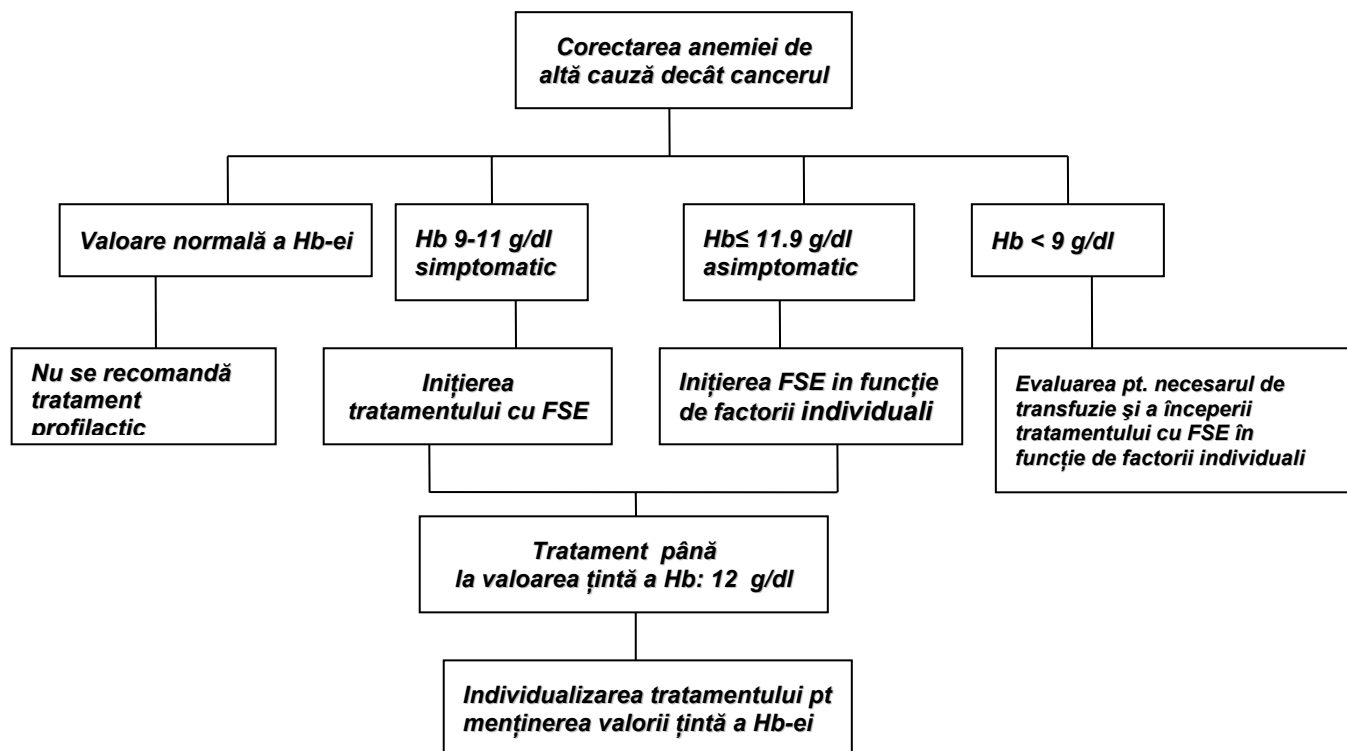
#### CRITERII DE CONTINUARE :

- Raspunsul terapeutic” cresterea Hb cu cel putin 1 g/dl”-se va evalua la 4,8 si 12 saptamani de la initierea terapiei
- Daca pacientul se afla in curs de chimioterapie sau radioterapie se permite continuarea tratamentului pana la valori ale hemoglobinei de 14 mg/dl
- Pacientii care au incheiat tratamentul chimio si/sau radioterapic vor urma tratament cu eritropoietine pana la valori ale Hb de 14 g/dl ,atata timp cat mai se obtin imbunatatiri ale simptomatologiei clinice ,dar nu mai putin de 4 saptamani de la terminarea tratamentului
- Daca valoarea Hb depaseste 14g/dl tratamentul cu eritropoietina se opreste mai repede de 3 luni.

#### CRITERII DE EXCLUDERE

- Se exclude tratamentul cu EPOETINUM in anemia cu Hb <8 g/dl.
- Se exclude tratamentul cu EPOETINUM in anemia refractara la tratament - valori in scadere ale hemoglobinei dupa 3 luni consecutive de tratament
- Se exclude tratamentul cu EPOETINUM la pacienti fara raspun hematologic “cresterea Hb cu cel putin 1 g/dl ”la 4 saptamani de la dublarea dozei de initiere  
( 900 UI /Kg/saptamana )
- Se exclude tratamentul cu EPOETINUM la pacienti cu anemie ,indiferent de valoarea Hb ,in cazul pacientilor care au prezentat in antecedente sau prezinta hipersensibilitate la medicatie

- Se exclude tratamentul cu EPOETINUM la pacienti cu anemie ,indiferent de valoarea Hb ,in cazul pacientilor cu hipertensiune greu controlabila terapeutic
- Anemia feripriva care poate sa insoteasca tumori maligne (solide) si cancere hematologice ,deci sideremie si feritina in valori mici



*FSE = factor de stimulare a eritropoetinei*

## I. Definiția afecțiunii

Leucemia limfatică cronică cu celule B este o boală primitivă a țesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă și acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetente.

## II. Stadializarea afecțiunii

Supraviețuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 și > 10 ani în funcție de stadiul inițial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet și Rai (tabel 1):

Tabel 1. Stadializare și prognostic LLC

		Frecvență (%)	Supraviețuire medie
Stadializare Binet:			
A		63	> 10 ani
B		30	5 ani
C		7	1,53 ani
Stadializare Rai:			
0	Scăzut	30	> 10 ani
I	Intermediar	60	7 ani
II			
III	Înalt	10	1,5 ani
IV			

## III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)

MabCampath este indicat pentru tratamentul pacienților cu leucemie limfocitară cronică cu celule B (LLC-B) pentru care nu este indicată chimioterapia de asociere cu fludarabină.

- **Tratamentul de primă linie:**

- În monoterapie sau combinații la pacienții cu LLC-B și prognostic rezervat (del7p).

- În combinații la pacienții cu condiție fizică bună, pentru obținerea unor rate de remisie înalte și de calitate superioară
- La pacienții cu vârstă > 70 de ani cu (del7p)<sup>4</sup>.
- **Tratamentul de a doua linie:**
  - În combinații care conțin Fludarabină la pacienții refractari sau care au recăzut după terapia inițială cu Fludarabină.
  - La pacienții refractari la chimioterapie

#### **IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Doza recomandată este de 30 mg de trei ori pe săptămână în zile alternative, timp de 12 săptămâni.

În timpul primei săptămâni de tratament, MabCampath trebuie administrat în doze crescătoare: 3 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 2 și 30 mg în ziua 3, în cazul în care fiecare doză este bine tolerată. Dacă apar reacții adverse moderate până la severe, fie la doza de 3 mg, fie la cea de 10 mg, atunci dozele respective trebuie repetate zilnic până când sunt bine tolerate, înainte de a se încerca o nouă mărire a dozei. La majoritatea pacienților, creșterea dozei până la 30 mg poate fi realizată în 3-7 zile. Ulterior, doza recomandată este de 30 mg zilnic, administrată de 3 ori pe săptămână în zile alternative, până la maximum 12 săptămâni.

Administrarea în perfuzie intravenoasă se va face în decurs de aproximativ 2 ore.

Administrarea subcutanată aduce beneficii în ceea ce privește scăderea riscului de apariție a reacțiilor adverse și permite tratamentul pacienților în condiții de ambulator.

Înainte de administrarea MabCampath pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și un analgezic, și eventual corticosteroizi pe cale orală sau intravenoasă, cu 30-60 de minute înainte de fiecare administrare. La majoritatea pacienților premedicația este necesară numai în perioada de inițiere a terapiei (1-3 săptămâni).

Profilaxie anti-infecțioasă cu aciclovir și trimetoprim/sulfametoxazol pe toată durata tratamentului și se menține două luni după ultima administrare de MabCampath.

## **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

- Nu necesită măsuri speciale față de tratamentele uzuale pentru hemopatiile maligne.

## **VI. Criterii de excludere din tratament :**

- **Reactii adverse:**
  - i. hipersensibilitate la alemtuzumab, la proteinele murine sau la oricare dintre excipienți
- **Co-morbiditati**
  - i. la pacienți cu afecțiuni maligne secundare active
- **Non-responder**
  - i. Progresia bolii
  - ii. Lipsa răspunsului la 4-8 săptămâni

## **VII. Reluare tratament (condiții)**

- Monoterapie sau asociere la pacienții care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior.

## **VIII. Prescriptori**

Medici specialiști:

- Hematologie
- Oncologie medicală

**I. Definitia afectiunii**

-cancerul de prostata

**II. Stadializarea afectiunii**

- a. Cancer prostatic localizat
- b. Cancer prostatic local avansat
- c. Cancer prostatic metastazat

**III. Criterii de includere****a. Cancer prostatic localizat**

Terapia hormonală se recomandă acestor pacienți dacă prezintă o recădere biochimică și prezintă :

- simptomatologie de progresie locală a bolii
- metastaze confirmate
- timp de dublare a PSA <3 luni

**b. Cancer prostatic local avansat**

Terapie antiandrogenică adjuvantă pentru minim 2 ani pacienților supuși radioterapiei care au un scor Gleason  $\geq 8$ .

**c. Cancer prostatic metastazat hormonodependent****IV. Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

Doza uzuală recomandată este de 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de două ori pe zi. Pentru diminuarea creșterii inițiale a hormonilor sexuali masculini în timpul tratamentului cu agoniști ai gonadotrofinei (LH-RH) doza inițială recomandată este de 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate ) de două ori pe zi, timp de 5 – 7 zile, apoi 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de 2 ori pe zi timp de 3 – 4 săptămâni în asociere cu un analog agonist al gonadotrofinei (LH-RH) în doza uzuală recomandată.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici)**

-teste pentru funcțiile hepatică și adrenocorticală, precum și determinarea numărului hematiilor din sânge.

- teste ale funcției hepatice înaintea începerii tratamentului și atunci când apar simptome sau semne care sugerează hepatotoxicitate.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament :**

- **Contraindicații**

Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tumori hepatice în antecedente sau prezente (în carcinomul de prostată numai dacă acestea nu se datorează metastazelor), boli cașectizante (cu excepția carcinomului de prostată inoperabil), depresii cronice severe, manifestări tromboembolice în antecedente sau prezente, diabet sever cu modificări vasculare, anemie falcipară, hipersensibilitate la oricare dintre excipienții medicamentului.

- **Non-responder**

Cancer prostatic hormonorezistent

- **Non-compliant**

#### **VII. Prescriptori**

**Medici specialiti oncologie medicala**

## TRASTUZUMABUMUM

- I. **Definitia afectiunii:** cancer mamar
- II. **Stadializarea afectiunii:** stadiile I, II si III ( tratament adjuvant)
- III. **Criterii de includere :**
- cancer mamar documentat histopatologic
  - test IHC 3+ sau FISH pozitiv sau CISH pozitiv pentru receptorii HER2
  - ganglioni limfatici negativi si T > 2cm sau G 2-3.
  - ganglioni limfatici pozitivi
  - fractie de ejectie ventriculara > 50%
- IV. **Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

- scheme terapeutice recomandate:

(A)EC X 4 → paclitaxel qw X 12 + TRASTUZUMABUM qw X 52

(A)EC X 4 → TRASTUZUMABUM q3w X 17

Durata tratamentului este de 12 luni sau pana la recurenta bolii

TRASTUZUMABUM: 4mg/kg doza de incarcare apoi 2 mg/kg/sapt., sau:

8 mg/kg doza de incarcare apoi 6 mg.kg la 21 de zile

Paclitaxel : 80 mg/m<sup>2</sup>/saptamana, timp de 12 saptamani

- V. **Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**
- fractia de ejectie se va masura la 3, 6, 9, 12 luni de la inceperea tratamentului cu Herceptin. Daca se constata scaderea cu peste 20% de la baseline sau cu 10-15% sub limita normala se intrerupe tratamentul. Se reevalueaza FEVS dupa 4 saptamani si daca valoarea nu se normalizeaza, se intrerupe definitiv tratamentul.
- VI. **Criterii de excludere din tratament :**
- Insuficienta Cardica Congestiva confirmată
  - aritmii necontrolate cu risc crescut
  - angină pectorală care necesită tratament



- tulburare valvulară semnificativă clinic
- dovada unui infarct transmural pe ECG
- hipertensiunea arterială slab controlată

VII. **Reluare tratament (conditii) –:** nu se aplica

VIII. **Prescriptori:** medici specialisti oncologie medicala

**Indicații**

Cyclophosphamidum este recomandat ca:

1. **terapie de linia I sau a II-a** (după lipsă de răspuns, recăderi frecvente sau efecte adverse) în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie >3.5g/24 ore; albumine serice <3g/dL), eRFG >30mL/min și diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă (GM), nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM), glomerulocleroza focală și segmentară (GSFS) sau glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP)].
2. **terapie medicamentoasă de linia I sau a II-a** (după lipsă de răspuns, recăderi frecvente sau efecte adverse) în sindromul nefritic [hematurie (hematii dismorfice) superioară leucocituriei, cilindurie (cilindri hematici, granuloși) ± reducerea eRFG ± HTA ± edeme] din:
  - a. Glomerulonefrite rapid progresive (GNRP) documentate clinic, paraclinic (sindrom nefritic + reducerea rapidă a eRFG ≥50% în trei luni) și anatomopatologic (formare de semilune >60% dintre glomerulii examinați) și:
    - i. Sindrom Goodpasture – anticorpi anti-membrană bazală glomerulară circulanți (ELISA ≥2UI/mL) sau imunofluorescență indirectă;
    - ii. Vasculite pauciimune – anticorpi circulanți anti-mieloperoxidază (≥6 UI/mL) și sau anti-proteinaza C (≥9 UI/mL).
    - iii. Glomerulonefrite prin complexe imune: NlgA, nefropatie lupică; glomerulonefrită crioglobulinemică.
  - b. Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NglgA) documentată histologic, cu:
    - i. proteinurie >1g/24 ore și eRFG >60mL/min, în ciuda terapiei antiproteinurice sau
    - ii. degradare rapidă a funcției renale (reducerea eRFG >15% pe an).
  - c. Nefropatie glomerulară lupică [(cel puțin 4 dintre criteriile ARA) + (anticorpi anti-nucleari ≥1:80 și/sau anti-dsDNA ≥30UI/mL) + sindrom nefritic/nefrotic] clasele III, IV sau V [documentate histopatologic, conform clasificării ISN/RPS].
  - d. Glomerulonefrită membrano-proliferativă (documentată histopatologic – tip I) crioglobulinemică (crioglobuline ±; factor reumatoid ≥ 30UI/mL; C4 <0.2g/dL) asociată infecției cu virusul hepatitei C (titruri >100 ARN VHC copii/mL) cu:
    - i. degradare rapidă a funcției renale (reducerea eRFG >15% pe an) sau
    - ii. sindrom nefrotic.

**Tratament****Ținta tratamentului**

1. În funcție de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la <0.2 g/24 ore și albumina serică crește >3.5g/dL); remisiunea parțială (proteinuria rămâne între 0.2-3.4 gr/24 ore sau scade cu >50% față de valoarea inițială); recăderea (reapariția proteinuriei după ce remisia completă a durat >1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistența (persistența proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1mg/kg corp-zi) și corticodependența (reapariția proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic). Ținta tratamentului este remisiunea completă sau parțială.
2. Remisia sindromului nefritic: reducerea hematuriei, proteinuriei și stoparea reducerii/redresarea eRFG.

**Doze****Nefropatia cu leziuni glomerulare minime**

Prednisonum 1mg/kg corp zi (greutate „uscată” ), po, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3mg/kg corp zi (greutate „uscată” ), po, 3 luni (**terapie de linia a II-a**). Dacă se obține remisiune, se oprește. În caz de lipsă de răspuns (fără remisiune sau remisiune parțială), corticodependență sau recăderi frecvente sau contraindicații (sau reacții adverse) pentru corticoizi sau

cyclophosphamidum, se înlocuiește cu ciclosporinum maximum 5mg/kg corp zi (greutate „uscată”), po, 3 luni (**terapie de linia a III-a**).

#### **Nefropatia glomerulară membranoasă**

Prednisonum 0.5mg/kg corp zi, po, 27 zile, în lunile 1, 3 și 5 asociat cu cyclophosphamidum 2-3mg/kg corp zi, 30 zile, în lunile 2, 4, 6 (**terapie de linia a II-a**), indicată dacă proteinuria este 4-8g/24 ore și eRFG>60mL/min stabil la 6 și 12 luni, în ciuda **terapiei de linia I** [inhibitori ai enzimei de conversie ± blocați ai receptorilor angiotensinei, diuretice (saluretice ± anti-aldosteronice), inhibitori ai HMGCoA, 6 luni] sau proteinurie >8g/24 ore și/sau scăderea eRFG, la 6 și 12 luni. Dacă se obține răspuns, se oprește. În cazul lipsei de răspuns, de recăderi frecvente sau contraindicații (corticoizi sau cyclophosphamidum), se înlocuiește cu ciclosporinum 3-4mg/kg corp zi, po, 6 luni (**terapie de linia a III-a**).

#### **Glomeruloscleroză focală și segmentară**

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate „uscată”), po, asociat cu cyclophosphamidum, 2-3mg/kg corp zi, po, 3 luni (**terapie de linia a II-a**). Dacă se obține răspuns, se continuă 6 luni.

În caz de lipsă de răspuns, corticodependență sau intoleranță (corticoizi, ciclofosfamidă), se înlocuiește cu ciclosporinum maximum 5mg/kg corp zi (greutate „uscată”), po, 3 luni (**terapie de linia a III-a**).

#### **Sindrom Goodpasture**

Prednisonum 1mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), durată totală 6 luni, asociat cu cyclophosphamidum 2-3mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), 3 luni.

#### **Vasculite pauciimune**

**Terapie de linia I:** (i)Atac: Prednisonum 1mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), cu scădere progresivă până la 10mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), 3 luni. (ii) Întreținere: Prednisonum 10mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2-3mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

#### **Glomerulonefrite prin complexe imune cu evoluție subacută**

**Terapie de linia I:** (i)Atac: Prednisonum 1mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), cu scădere progresivă până la 10mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), 3 luni. (ii) Întreținere: Prednisonum 10mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2-3mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

#### **Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA**

**Terapia de linia a III-a** (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1g/24 ore, după 6 luni de **terapie de linia a II-a** sau la scăderea eRFG): prednisonum 0.5mg/kg corp-zi, în asociere cu cyclophosphamidum 2mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi azathioprinum, 2mg/kg corp zi, 2 ani.

#### **Nefropatie lupică clasele III și IV**

**Terapie de linia I:** prednisonum 1mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi scădere treptată până la 6 luni în asociere cu cyclophosphamidum 2-3mg/kg corp-zi, 3 luni sau puls iv 500mg la 2 săptămâni, 3 luni.

#### **Glomeruloferită crioglobulinemică secundară infecției cu virusul hepatitei C**

**Terapie de linia I:** prednisonum 0.5mg/kg corp-zi (precedat de puls cu metilprednisolon), cu scădere treptată până la 3-6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3mg/kg corp-zi, 3-6 luni, urmat de tratament antiviral (vezi Tratamentul infecției cu virusul hepatitei C).

#### **Monitorizare**

La bolnavii aflați sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);
2. sedimentul urinar (hematurie);
3. eRFG (determinarea creatininei serice);
4. albuminele serice;
5. hemogramă;
6. glicemie.

#### **Prescriptori**

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu cyclophosphamidum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

**Indicații**

Ciclosporinum este recomandat ca terapie de linia a III-a, în cazul lipsei de răspuns, recăderilor sau efectelor adverse ale corticoterapiei/citotoxicelelor din terapia de linia I, în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie >3.5g/24 ore; albumine serice <3g/dL), eRFG >30mL/min și diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă, nefropatia cu leziuni glomerulare minime și glomerulocleroza focală și segmentară].

**Tratament****Ținta tratamentului**

În funcție de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la <0.2 g/24 ore și albumina serică crește >3.5g/dL); remisiunea parțială (proteinuria rămâne între 0.2-3.4 gr/24 ore sau scade cu >50% față de valoarea inițială); recăderea (reapariția proteinuriei după ce remisia completă a durat >1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistența (persistența proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1mg/kg corp-zi) și corticodependența (reapariția proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic).

Ținta tratamentului este remisiunea completă sau parțială.

**Doze****Nefropatia cu leziuni glomerulare minime**

Prednisonum 1mg/kg corp zi (greutate „uscată”), po + ciclosporinum maximum 5mg/kg corp zi (greutate „uscată”), po, 3 luni (**terapie de linia a III-a**). Dacă se obține răspuns, scade doza de ciclosporinum după 3 luni și continuă cu doza redusă 12-24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicității ciclosporinei, dacă există creșteri ale creatininei serice >30% față de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării (ciclosporinum și prednisonum).

**Nefropatia glomerulară membranoasă**

Prednisonum 0.5mg/kg corp-zi, po + ciclosporinum 3-4mg/kg corp zi, po, 6 luni (**terapie de linia a III-a**). Dacă nu există răspuns (reducerea proteinuriei cu mai puțin de 50%), se întrerupe ciclosporinum și se administrează terapie de linia I. Dacă se obține remisiune completă, se continuă ciclosporinum 3-4 luni, apoi se oprește. Dacă se obține remisiune parțială (reducerea proteinuriei cu >50%) se continuă ciclosporinum 12-24 luni sau nedefinit, în funcție de răspuns.

**Glomeruloscleroză focală și segmentară**

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate „uscată”), po + ciclosporinum maximum 5mg/kg corp zi (greutate „uscată”), po, 3 luni (**terapie de linia a III-a**). Dacă se obține răspuns, se scade doza de ciclosporină după 3 luni și continuă cu doza redusă 12-24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicității ciclosporinei, dacă există creșteri ale creatininei serice >30% față de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării.

**Monitorizare**

La bolnavii aflați sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);
2. sedimentul urinar (hematurie);
3. eRFG (determinarea creatininei serice);
4. albuminele serice;
5. hemogramă;
6. glicemie;
7. nivelele serice de ciclosporină.

**Prescriptori**

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu ciclosporinum va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

**Indicații**

Azathioprinum este recomandat ca:

1. **terapie de linia I sau a II-a** (după lipsă de răspuns, recăderi frecvente sau efecte adverse) în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie  $>3.5\text{g}/24\text{ ore}$ ; albumine serice  $<3\text{g}/\text{dL}$ ), eRFG  $>30\text{mL}/\text{min}$  și diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă (GM), nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM), glomerulocleroza focală și segmentară (GSFS) sau glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP)].
2. **terapie medicamentoasă de linia I sau a II-a** (după lipsă de răspuns, recăderi frecvente sau efecte adverse) în sindromul nefritic [hematurie (hematii dismorfice) superioară leucocituriei, cilindurie (cilindri hematici, granuloși)  $\pm$  reducerea eRFG  $\pm$  HTA  $\pm$  edeme] din:
  - a. Glomerulonefrite rapid progresive (GNRP) documentate clinic, paraclinic (sindrom nefritic + reducerea rapidă a eRFG  $\geq 50\%$  în trei luni) și anatomopatologic (formare de semilune  $>60\%$  dintre glomerulii examinați) și:
    - i. Sindrom Goodpasture – anticorpi anti-membrană bazală glomerulară circulanți (ELISA  $\geq 2\text{UI}/\text{mL}$ ) sau imunofluorescență indirectă;
    - ii. Vasculite pauciimune – anticorpi circulanți anti-mieloperoxidază ( $\geq 6\text{ UI}/\text{mL}$ ) și sau anti-proteinaza C ( $\geq 9\text{ UI}/\text{mL}$ ).
    - iii. Glomerulonefrite prin complexe imune: NlgA, nefropatie lupică; glomerulonefrită crioglobulinemică.
  - b. Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NglgA) documentată histologic, cu:
    - i. proteinurie  $>1\text{g}/24\text{ ore}$  și eRFG  $>60\text{mL}/\text{min}$ , în ciuda terapiei antiproteinurice sau
    - ii. degradare rapidă a funcției renale (reducerea eRFG  $>15\%$  pe an).
  - c. Nefropatie glomerulară lupică [(cel puțin 4 dintre criteriile ARA) + (anticorpi anti-nucleari  $\geq 1:80$  și/sau anti-dsDNA  $\geq 30\text{UI}/\text{mL}$ ) + sindrom nefritic/nefrotic] clasele III, IV sau V [documentate histopatologic, conform clasificării ISN/RPS].
  - d. Glomerulonefrită membrano-proliferativă (documentată histopatologic – tip I) crioglobulinemică (crioglobuline  $\pm$ ; factor reumatoid  $\geq 30\text{UI}/\text{mL}$ ; C4  $<0.2\text{g}/\text{dL}$ ) asociată infecției cu virusul hepatitei C (titruri  $>100\text{ ARN VHC copii}/\text{mL}$ ) cu:
    - i. degradare rapidă a funcției renale (reducerea eRFG  $>15\%$  pe an) sau
    - ii. sindrom nefrotic.

**Tratament****Ținta tratamentului**

1. În funcție de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la  $<0.2\text{ g}/24\text{ ore}$  și albumina serică crește  $>3.5\text{g}/\text{dL}$ ); remisiunea parțială (proteinuria rămâne între  $0.2\text{--}3.4\text{ gr}/24\text{ ore}$  sau scade cu  $>50\%$  față de valoarea inițială); recăderea (reapariția proteinuriei după ce remisia completă a durat  $>1\text{ lună}$ ); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistența (persistența proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de  $1\text{mg}/\text{kg corp-zî}$ ) și corticodependența (reapariția proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic). Ținta tratamentului este remisiunea completă sau parțială.
2. Remisia sindromului nefritic: reducerea hematuriei, proteinuriei și stoparea reducerii/redresarea eRFG.

**Doze****Vasculite pauciimune**

**Terapie de linia I:** (i) Atac: Prednisonum  $1\text{mg}/\text{kg corp-zî}$  (greutate „uscată”), cu scădere progresivă până la  $10\text{mg}/\text{zî}$  la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum  $2\text{--}3\text{mg}/\text{kg corp-zî}$  (greutate „uscată”), 3 luni. (ii) Întreținere: Prednisonum  $10\text{mg}/\text{zî}$ , 24 luni, în asociere cu azathioprinum  $2\text{--}3\text{mg}/\text{kg corp-zî}$  (greutate „uscată”), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

### **Glomerulonefrite prin complexe imune cu evoluție subacută**

**Terapie de linia I:** (i)Atac: Prednisonum 1mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), cu scădere progresivă pînă la 10mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2-3mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), 3 luni. (ii) Întreținere: Prednisonum 10mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2-3mg/kg corp-zi (greutate „uscată”), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

### **Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA**

**Terapia de linia a III-a** (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1g/24 ore, după 6 luni de **terapie de linia a II-a** sau la scăderea eRFG): prednisonum 0.5mg/kg corp-zi, în asociere cu cyclophosphamidum 2mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi azathioprinum, 2mg/kg corp zi, 2 ani.

### **Monitorizare**

La bolnavii aflați sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);
2. sedimentul urinar (hematurie);
3. eRFG (determinarea creatininei serice);
4. albuminele serice;
5. hemogramă;
6. glicemie.

### **Prescriptori**

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu azathioprinum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

- I. **Definitia afectiunii** - Cancer de pancreas:
- II. **Stadializarea afectiunii**  
- stadiul metastatic
- III. **Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**
  - pacienti netratati anterior pentru stadiul metastatic;
  - ECOG: 0-1; virsta >18 ani
  - functie hepatica si hematologica in limite normale.
- IV. **Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**
  - 100 mg/zi (o tableta), in combinatie cu gemcitabina;
  - doza de erlotinib se poate reduce in caz de reactii adverse, la 50 mg/zi;
  - pina la progresia bolii (~ 4 luni)
- V. **Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**
  - functia hepatica si hemologica (lunar);
  - investigatii imagistice: eco, CT
- VI. **Criterii de excludere din tratament:**
  - **Reactii adverse:** rash cutanat, diaree, neutropenie de gradul 3;
  - **Co-morbiditati:** alterarea functiei hepatice sau hematologice;
  - **Non-responder:** lipsa aparitiei rash-ului cutanat in primele 14 zile de tratament;
  - **Non-compliant:** pacientul nu ia tableta zilnic sau refuza deliberat continuarea tratamentului.
- VII. **Reluare tratament (conditii) – NA**
- VIII. **Prescriptori**  
Medici pecialisti oncologie medicala

- I. **Definitia afectiunii** - Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici :
- II. **Indicatii**
- III. Tarceva este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici, avansat local sau metastazat, după eșecul terapeutic a cel puțin unui regim de chimioterapie anterior.
- IV. **Stadializarea afectiunii** - NSCLC avansat local sau metastazat
- V. **Criterii de includere :**
  - a. NSCLC local avansat / metastatic recidivat dupa cel putin un regim chimioterapeutic precedent.
  - b. Varsta > 18 ani , status de performanta ECOG 0-3.
  - c. Toate subtipurile histopatologice de NSCLC.
- VI. **Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**
  - a. Doza zilnica recomandata este de 1 tableta de 150 mg, administrata cu cel putin o ora inainte sau doua ore dupa masa. Cand este necesara ajustarea dozei, aceasta se reduce cu cate 50 mg.

- b. Tratamentul cu Tarceva se va continua pana la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabila.

**VII. Monitorizarea tratamentului :**

- a. Pacientii vor fi urmariti imagistic la interval de 3 luni. In caz de progresie tumorală tratamentul va fi intrerupt.

**VIII. Criterii de excludere din tratament :**

- a. Femei insarcinate.
- b. Insuficienta hepatica sau renala severa.
- c. Hipersensibilitate severa la erlotinib sau la oricare dintre excipientii produsului.
- d. Aparitia acuta inexplicabila a unor simptome pulmonare noi si / sau progresive ca : dispnee , tuse si febra. Daca este diagnosticata boala pulmonara interstitiala administrarea Tarceva nu mai trebuie continuata

**IX. Prescriptori : medici specialisti oncologie medicala**



**INDICATII:** tumori maligne

**STADIALIZAREA AFECTIUNII :** nu este aplicabil

**CRITERII DE INCLUDERE (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**

**1. Profilaxia primara a neutropeniei febrile:**

- 1.1. Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de aparitie a neutropeniei febrile  $\geq 20\%$
- 1.2. In cazurile in care reducerea dozei citostaticelor ar influenta negativ evolutia pacientului (OS; DFS)
- 1.3. infectie cu HIV
- 1.4. pacient  $\geq 65$  ani tratat curativ pentru LNH agresiv (CHOP sau scheme intensificate)

**2. Profilaxie secundara a neutropeniei febrile:**

- 2.1. infectii documentate in cursul ciclului precedent cu risc letal, asociate cu neutropenie febrila;
- 2.2. toleranta dificila la tratament adjuvant, care compromite intentia curativa, supravietuirea si supravietuirea fara boala (OS; DFS)

**3. Tratament:**

- 3.1. neutropeniei febrile;
- 3.2. tratamentul leucemiei acute
- 3.3. transplant autolog sau alogenic de celule stem
- 3.4. esec grea
- 3.5. iradiere accidentala sau intentionala corp intreg – pentru doza de 3-10 Gy

**TRATAMENT (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

**Filgrastimum** -  $5\mu\text{g/kg/zi}$  s.c. sau i.v. la 24-72 ore dupa administrarea chimioterapiei, continuat pana la recuperarea nr. neutrofile considerata suficienta si stabila

**Pegfilgrastimum** - se administreaza in doza unica fie individualizat  $100\mu\text{g/kg}$  fie o doza totala de 6 mg .

**MONITORIZARE (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

**1. Profilaxia primara a neutropeniei febrile** - specific fiecarei scheme terapeutice

**2. Profilaxie secundara a neutropeniei febrile** - tratament initiat la cel putin 1 saptamana de la administrarea chimioterapie; mentinut in functie de valorile hemogramei

**3. Tratament:**

- Semne vitale temperatura, puls, tensiune arteriala
- Diureza, scaun, aport lichide, greutate
- Laborator: hemograma zilnic; functie hepatica (ASAT; ALAT; bilirubina totala; fosfatasa alcalina; gama GT) si renala (uree. creatinina)

- Hemocultura; urocultura; coprocultura; cultura din alte potentiale focare de infectie - in functie de tabloul clinic
- radiografie toracica; ecografie abdominala sau investigatii imagistice specifice ori de cate ori este considerat clinic necesar

**CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- **Reactii adverse:** nu este aplicabil
- **Co-morbiditati:** nu este aplicabil
- **Non-responder:** nu este aplicabil
- **Non-compliant:** nu este aplicabil

**RELUARE TRATAMENT(conditii)** – tratamentul poate fi repetitive la fiecare ciclu de chimioterapie

**PRESCRIPTORI:** medici specialisti oncologie medicala; medici specialisti hematologie

## DCI: TRASTUZUMABUM

**DEFINITIA AFECTIUNII:** cancer mamar

**STADIALIZAREA AFECTIUNII:** metastatic

**CRITERII DE INCLUDERE :**

- cancer mamar documentat histopatologic
- stadiu metastatic documentat imagistic
- test IHC 3+ sau FISH pozitiv sau CISH pozitiv pentru receptorii HER2
- status de performanta ECOG 0-2
- speranta de viata > 3 luni
- fractie de ejectie > 50%

**TRATAMENT**

- scheme terapeutice recomandate: paclitaxel + trastuzumab; docetaxel + trastuzumab; inhibitor de aromataza + trastuzumab.
- Trastuzumab: 4mg/kg doza de incarcare apoi 2 mg/kg/sapt., pana la progresie
- Paclitaxel : 175 mg/m<sup>2</sup> sau 80 mg/m<sup>2</sup>/sxaptamana, timp de 18 saptamani
- Docetaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> q3 wk X 6.
- se opreste in caz de progresie a bolii sau instalare de efecte secundare severe

**MONITORIZARE**

- raspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de 3 luni. In caz de progresie se intrerupe tratamentul
- fractia de ejectie se va masura la 3, 6, 9, 12 luni de la inceperea tratamentului cu Herceptin. Daca se constata scaderea cu peste 20% de la baseline sau cu 10-15% sub limita normala se intrerupe tratamentul. Se reevalueaza FEVS dupa 4 saptamani si daca valoarea nu se normalizeaza, se intrerupe definitiv tratamentul.

**CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT :**

- metastaze cerebrale netratate
- boli cardiace severe: insuficienta cardiaca, infarct miocardic recent, tulburari de ritm necontrolate de tratament
- insuficienta respiratorie severa

**RELUARE TRATAMENT** –nu se aplica

**PRESCRIPTORI:** medici specialisti oncologie medicala

## A. BOALA CROHN

### I. Definitia bolii Crohn

Boala Crohn este o boala inflamatorie cronică de etiologie neprecizată ce poate afecta orice parte a tubului digestiv, dar care este de obicei localizată la nivelul intestinului subțire și/sau colonului. Este **o boala rară**, prevalența ei în populația României fiind de 1.5 cazuri la 100.000 de locuitori și doar unul din trei pacienți prezintă forme severe de boală. Manifestările bolii includ sindrom diareic, dureri abdominale, febră, scădere ponderală importantă ce pot reduce semnificativ capacitatea de activitate profesională și socială a pacienților. În lipsa tratamentului adecvat boala severă poate determina decesul pacientului. Evoluția îndelungată a bolii se asociază cu riscul de apariție a cancerului colorectal.

Obiective: asigurarea tratamentului cu produse biologice pentru pacienții cu *forme severe de boala Crohn care nu au răspuns la terapia standard*.

### II. Stadializarea bolii Crohn

Boala Crohn poate avea trei forme clinico-patologice: forma inflamatorie (non penetrantă, nonstenozantă), forma stenozantă și forma fistulizantă (penetrantă). Severitatea formei inflamatorii este apreciată folosindu-se scorul CDAI (Crohn's disease Activity Index, figura 1).

Figura 1. Scorul CDAI.

- **Crohn's disease activity index = CDAI**
- **Suma următorilor parametri:**
  - Numărul scaunelor lichidiene sau moi în ultimele 7 zile **X2**
  - Severitatea durerii abdominale (gradată între 0-3) **X6**
  - Starea generală (gradată între 0-4) **X6**
  - Simptome asociate bolii: artrită, uveită, afectare cutanată sau mucosă, fistule, fisuri, abcese, febră (>37°C) un punct pentru fiecare **X30**
  - Antidiareice (1 da, utilizate/0 nu) **X4**
  - Mase abdominale palpabile (0 abs, 0.4 posibil, 1 sigur) **X10**
  - Hematocrit ( $\Delta$  standard - curent) **X6**
  - Scădere ponderală  $100 \times (\text{standard} - \text{actual} / \text{standard})$  **X1**

**Clasificare severitate funcție de valoarea CDAI:**

<150 remisiune,  
150-220 boala ușoară,  
220-450 boala moderată,  
>450 boala severă

**Forma ușoară:** corespunde **CDAI 150-220** (de obicei pacient ambulator, care se alimentează normal, cu scădere ponderală mai mică de 10kg. Fără febră, fără semne de deshidratare, fără fenomene obstructive, fără mase abdominale palpabile).

**Forma moderată:** corespunde **CDAI 220-450**: (pacient cu varsături intermitente, masă palpabilă abdominală, scădere ponderală peste 10%), sau pacient la care tratamentul pentru forma ușoară este inefficient.

**Forma severă:** corespunde **CDAI >450**: (pacient cu scădere mare ponderală, frecvent cașectic, cu semne de deshidratare, stare generală alterată, febră), sau pacient cu simptome persistente în ciuda tratamentului intensiv, maximal.

### III. Criterii de includere pe tratamentul cu Remicade a pacientilor cu boala Crohn (varsta, sex, parametri clinicobiologici)

Tratamentul cu Remicade are ca scop inductia si mentinerea remisiunii bolii Crohn' iar indicatia de tratament depinde de tabloul clinic al bolii.

#### A. Pentru inductia remisiunii bolii au indicatie de tratament cu Remicade pacientii, adulti si copii ( 6 -17 ani), diagnosticati cu boala Crohn cu:

- forme inflamatorii moderate-severe de boala Crohn care nu raspund la tratament standard cu corticosteroizi administrati parenteral timp de 5-7 zile in doza de cel putin 0.5-0.75 mg/kg corp echivalent de prednison.
- forme inflamatorii moderate-severe de boala Crohn, la pacienti cu contraindicatii sau intoleranti la tratament cortizonic
- forme fistulizante de boala Crohn care nu au raspuns la alte terapii (Azatioprina, Metotrexat)
- formele stenoizante de boala Crohn nu beneficiaza de tratament cu Remicade decit in cazuri speciale, atent selectionate, doar daca stenoza nu are indicatie chirurgicala, este cauzata de inflamatie activa si a fost exclusa prezenta displaziei/neoplaziei.

**B. Pentru mentinerea remisiunii bolii Crohn** au indicatie de tratament cu Remicade toti pacientii care au raspuns clinic la tratamentul de inductie a remisiunii cu Remicade. Pentru formele inflamatorii raspunsul clinic se apreciaza dupa 6 saptamini de la prima administrare de Infliximab (la sfirsitul tratamentului de inductie) si este definit ca *scaderea CDAI cu peste 70 puncte*. Datele disponibile in prezent nu sustin continuarea tratamentului la pacientii care nu raspund in 6 saptamani dupa perfuzia initiala.

Pentru formele fistulizante se considera ca *au raspuns clinic* pacientii care dupa administrarea Remicade la 0, 2 si 6 saptamini, *evaluati in saptamina 10 prezinta scaderea numarului si/sau drenajului fistulelor cu peste 50% si la care acest raspuns se mentine la o a doua evaluare efectuata in saptamina 14.*

### IV. Tratamentul cu Remicade: doza, perioada de tratament

Tratamentul cu Remicade consta in administrarea unei doze de 5mg/kg corp in perfuzie intravenoasa in timp de 2 ore.

Se recomanda pentru inductia remisiunii bolii Crohn trei administrari la 0, 2 si 6 saptamini interval.

Se recomanda pentru mentinerea remisiunii bolii Crohn administrarea la intervale fixe de 8 saptamini timp nelimitat, atita vreme cit pacientul raspunde la terapie si nu dezvolta reactii adverse care sa impuna oprirea terapiei.

In cazul puseelor de activitate a bolii aparute in cursul tratamentului de intretinere cu Remicade se recomanda cresterea dozelor pana la 10 mg/kgc si/sau reducerea intervalului dintre administrari pana la 4 saptamani, iar daca pacientul nu raspunde tratamentul se opreste.

Datele disponibile nu sustin continuarea administrarii Remicade copiilor care nu au raspuns la tratament in primele 10 saptamani.

### V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinicoparaclinici si periodicitate)

In timpul tratamentului cu Remicade pacientii vor fi urmariti astfel:

- in timpul perfuziei si timp de doua ore dupa sfirsitul acesteia se recomanda evaluarea periodica, la interval de 30 de minute, a starii generale a pacientului, chestionarea acestuia asupra eventualelor

simptome precum si masurarea pulsului, tensiunii arteriale si a temperaturii corporale.

In timpul tratamentului de mentinere a remisiunii, pacientii vor fi evaluati inainte de fiecare administrare a Infliximab. Se va urmari: prezenta semnelor/simptomelor de infectie; in mod particular periodic pacientul va fi urmarit pentru aprecierea statusului infectiei TBC (la interval de 6 luni prin radiografie pulmonara, IDR la PPD, Quantiferon TB Gold); se va urmari functia hepatica, cardiaca, pacientul va fi evaluat hematologic (hemoleucograma).

Pentru formele inflamatorii raspunsul clinic se apreciaza dupa 6 saptamini de la prima administrare de Infliximab (la sfirsitul tratamentului de inductie) si este definit ca *scaderea CDAI cu peste 70 puncte*. Datele disponibile in prezent nu sustin continuarea tratamentului la pacientii care nu raspund in 6 saptamani dupa perfuzia initiala.

Pentru formele fistulizante se considera ca *au raspuns clinic* pacientii care dupa administrarea Remicade la 0, 2 si 6 saptamini, *evaluati in saptamina 10 prezinta scaderea numarului si/sau drenajului fistulelor cu peste 50% si la care acest raspuns se mentine la o a doua evaluare efectuata in saptamina 14*.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament: reactii adverse, comorbiditati, nonresponderi, noncompliant.**

Vor fi exclusi de la tratamentul cu Remicade:

- pacientii cu infectii severe: sepsis, abcese, tuberculoza activa, infectii oportuniste
- pacientii cu insuficienta cardiaca congestiva severa (clasa NYHA III, IV)
- pacientii cu neoplazii
- pacientii cu lupus eritematos sistemic
- pacientii cu hepatite virale active
- pacientii cu antecedente de hipersensibilitate la Remicade
- orice alte contraindicatii cunoscute ale Remicade

Datele disponibile in prezent nu sustin continuarea tratamentului la pacientii cu forma inflamatorie care nu raspund in 6 saptamani dupa perfuzia initiala

Daca pacientul nu raspunde in cazul puseelor de activitate a bolii aparute in cursul tratamentului de intretinere cu Remicade dupa cresterea dozelor pana la 10 mg/kgc si/sau reducerea intervalului dintre administrari pana la 4 saptamani, tratamentul se opreste. Datele disponibile nu sustin continuarea administrarii Remicade copiilor care nu au raspuns la tratament in primele 10 saptamani

### **B. COLITA ULCERATIVA**

#### **I. Definitia colitei ulcerative**

Colita ulcerativa este o afectiune inflamatorie cronica de etiologie neprecizata localizata exclusiv la nivelul colonului, inflamatie debutind la nivelul rectului si extinzindu-se in mod continuu la segmentele superioare ale intestinului gros. Este o boala rara, prevalenta ei in populatia Romaniei fiind de 2.42 cazuri la 100.000 de locuitori si doar aproximativ 17 % din pacienti prezinta forme severe de boala. Manifestarile clinice caracteristice bolii sunt diareea si hemorgia digestiva inferioara, iar in formele severe apar si manifestari sistemice ca: febra, deshidratare, scadere ponderala. In lipsa tratamentului adecvat boala severa poate duce la decesul pacientului. Evolutia indelungata a colitei ulcerative se asociaza cu riscul de aparitie a cancerului colorectal.

Obiective: asigurarea tratamentului cu produse biologice pentru pacientii cu forme

severe de colita ulcerativa care nu au raspuns la terapia standard.

## **II. Stadializarea colitei ulcerative**

Severitatea puseelor de colita ulceroasa se evalueaza folosind Indexul de Activitate (Ulcerative colitis disease activity index, UCDAI).

VARIABILA/SCOR CRITERIUL	
Frecventa scaunelor	
Scor 0 Normal	
Scor 1 1-2 scaune/zi > normal	
Scor 2 3-4 scaune/zi > normal	
Scor 3 > 4 scaune/zi > normal	
Sangerare rectala	
Scor 0 Fara	
Scor 1 Striuri de sange	
Scor 2 Sange evident	
Scor 3 Sange majoritar	
Aspectul endoscopic	
Scor 0 Normal	
Scor 1 Friabilitate usoara a mucoasei	
Scor 2 Friabilitate moderata a mucoasei	
Scor 3 Sangerare spontana, ulceratii	
Aprecierea globala a medicului	





**Definitia afectiunii** - Leucemia mieloidă cronică (LMC)

**Stadializarea afectiunii** - Afectiunea are 3 faze: cronică, accelerată și blastică

Stadializare OMS a leucemiei mieloide cronice (3)

Faza cronică	Faza accelerată 1	Faza blastică 1
<ul style="list-style-type: none"> <li>Blasti &lt;10% în sangele periferic și mai puțin de 5% din celule din măduva osoasă</li> <li>Leucocitoză pe frotiu de sange periferic</li> <li>Media numărului de leucocite aprox. <math>170 \times 10^9/L</math></li> <li>Basofilie importantă</li> <li>Eozinofilia poate fi prezentă</li> <li>Monocitele usual mai puțin de 3%</li> <li>Numărul de trombocite este normal sau crescut</li> <li>Trombocitopenia este neobisnuită (excepție)</li> <li>Proliferarea este în mare măsură limitată la țesutul hematopoietic, în primul rând sange, măduva osoasă, splina și ficat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blastii reprezintă între 10% până la 19% din numărul de leucocite în sangele periferic și/sau celulele nucleate din măduva osoasă</li> <li>Bazofilia periferică <math>\geq 20\%</math></li> <li>Trombocitopenie persistentă (<math>&lt; 100 \times 10^9/L</math>) fără legătură cu terapia sau trombocitoză persistentă (<math>&gt; 1000 \times 10^9/L</math>) non-responsivă la tratament</li> <li>Splenomegalia și creșterea numărului de leucocite care nu răspund la terapie</li> <li>Evidența citogenetică a evoluției clonice</li> </ul>	<p>Diagnostic bazat pe unul sau mai multe criterii</p> <p>-blastii reprezintă <u><math>\geq 20\%</math></u> din leucocitele periferice sau din celulele nucleate din măduva osoasă</p> <p>-proliferare blastică extramedulară</p> <p>-aglomerări de blasti în biopsia de măduva osoasă</p>

**Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**

**Dasatinib** este indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie mieloidă cronică (LMC), aflați în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv la mesilat de imatinib.(4)

**Dasatinib** este de asemenea indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) și LMC în fază blastică limfoidă cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare.(4)

TIMPUL	EȘEC TERAPEUTIC
La diagnostic	
3 luni de la diagnostic	Fără răspuns hematologic (boală stabilă sau progresivă )
6 luni de la diagnostic	Fără răspuns hematologic complet (RHC) Fără răspuns citogenetic (Ph+>95%)
12 luni de la diagnostic	Mai puțin decât răspuns citogenetic parțial (RCP) (Ph 35>%)
18 luni de la diagnostic	Mai puțin decât răspuns citogenetic complet (RCC)
La orice moment după inițierea tratamentului	Pierderea RHC (confirmată la două ocazii diferite cu excepția cazului în care se asociază cu evoluția spre FA sau CB)  Pierderea RCC (confirmată la două ocazii diferite cu excepția cazului în care se asociază cu pierderea RHC sau cu evoluție spre FA sau CB)  Mutații ce conferă grad înalt de rezistență la Imatinib

**Tabel 1**-Definiția operațională a eșecului terapeutic, adaptat după Baccarani et al., Blood, 2006;108:1809-20.

#### **Vârsta:**

Uz pediatric: DASATINIB nu este recomandat a se folosi la copii și adolescenți sub 18 ani din cauza lipsei de date de siguranță și eficacitate (vezi pct. 5.1).(4)

Pacienți vârstnici: nu au fost observate la acești pacienți diferențe farmacocinetice relevante clinic legate de vârstă. La pacienții vârstnici, nu este necesară recomandarea specifică a dozei.(4)

**Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament); Doze și mod de administrare**

Tabelul 7 Ajustarea dozei pentru neutropenie și trombocitopenie		
LMC în fază cronică (doză de start 100 mg o dată pe zi)	NAL < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau Plachete < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Se oprește tratamentul până când NAL ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l și plachetele ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2 Se reia tratamentul la doza de start inițială.</li> <li>3 Dacă plachetele &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l și/sau recurența NAL &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l pentru &gt; 7 zile, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la doză redusă de 80 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau se oprește tratamentul (al treilea episod).</li> </ol>
LMC în fază accelerată sau blastică și LAL Ph+ (doză de start 70 mg de două ori pe zi)	NAL < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau Plachete < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie).</li> <li>2 Dacă citopenia nu este legată de leucemie, se oprește tratamentul până când NAL ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l și plachetele ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l și se reia tratamentul la doza de start inițială.</li> <li>3 Dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la doză redusă de 50 mg de două ori pe zi (al doilea episod) sau 40 mg de două ori pe zi (al treilea episod).</li> <li>4 Dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creșterea dozei la 100 mg de două ori pe zi .</li> </ol>

Doza de start recomandată de Dasatinib pentru LMC în fază cronică este de 100 mg o dată pe zi, administrate oral, în mod constant dimineața sau seara.

Doza de start recomandată de Dasatinib pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată), sau LAL Ph+ este de 70 mg de două ori pe zi administrate oral, un comprimat dimineața și unul seara .

Creșterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului și a tolerabilității.

Creșterea dozei:

În studiile clinice la adulți cu LMC și pacienți LAL Ph+, a fost permisă creșterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 100 mg de două ori pe zi (LMC în fază avansată sau LAL

Ph+) pentru pacienții care nu au obținut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza de start recomandată.

### **Ajustarea dozei pentru efecte nedorite:**

Mielosupresia

În studiile clinice, mielosupresia a fost gestionată prin întreruperea dozei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului de studiu. La nevoie, s-au folosit transfuzia de trombocite sau transfuzia de hematii. S-a folosit factorul de creștere hematopoetic la pacienții cu mielosupresie rezistentă. Recomandările de modificare a dozei sunt rezumate în Tabelul 7.

NAL: număr absolut de neutrofile

#### *Reacții adverse non-hematologice:*

Dacă se produc reacții adverse non-hematologice severe la Dasatinib, tratamentul trebuie întrerupt până când evenimentul este rezolvat. Apoi, tratamentul poate fi reluat la o doză redusă în funcție de severitatea evenimentului inițial.

### **Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

#### **RĂSPUNS HEMATOLOGIC COMPLET (6)**

Evaluare hematologică la 2 săptămâni până la obținerea răspunsului complet și confirmat, ulterior odată la 3 luni, dacă nu există altă indicație<sup>2</sup>

-Trombocite <  $450 \times 10^9 / L$

-Leucocite <  $10 \times 10^9 / L$

-Fără granulocite imature și <5% bazofile

-Splină nepalpabilă

#### **RĂSPUNSUL CITOGENETIC**

Evaluare la 6 luni până la obținerea răspunsului citogenetic complet, ulterior cel puțin odată la 12 luni.<sup>2</sup>

- COMPLET: 0% metafaze Ph+
- PARȚIAL: 1-35 % metafaze Ph6
- MINOR: 36-65% metafaze Ph+
- MINIMAL: 66-95% metafaze Ph+
- ABSENT: >95% metafaze Ph+

#### **RĂSPUNSUL MOLECULAR:<sup>2</sup>**

Se apreciază raportul BCR-ABL/gena de control conform scalei internaționale.

COMPLET: transcript necuantificabil și nedetectabil; MAJOR:  $\leq 0.1$

**Se determină odată la 3 luni.**

**Criterii de excludere din tratament :**

- **Reactii adverse:** cînd efectele adverse nu pot fi combătute prin modificări ale dozei sau întreruperi temporare ale tratamentului (vezi tabelul)
- **Co-morbiditati-** hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- **Non-responder-** în cazul evoluției bolii sau lipsei răspunsului hematologic sau citogenetic, după ce s-a încercat creșterea dozei
- **Non-compliant**

**Reluare tratament (conditii) – doar pentru afectiunile in care exista prescriere pe o durata de timp limitata (ex. Hepatita cronica virala) - -nu este cazul**

**Prescriptori** - medici specialiști hematologi, medici specialiști oncologi în județele unde nu există medici hematologi

**DEFINITIA AFECTIUNII:** Cancer colorectal metastazat care exprimă receptorul pentru factorul de creștere epidermică (RFCE) / KRAS fara mutatie.

**STADIALIZAREA AFECTIUNII:** cancer colorectal stadiul IV

**CRITERII INCLUDERE (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc):**

Cetuximab este indicat în tratamentul pacienților cu cancer colorectal metastatic în asociere cu irinotecan, în caz de eșec al terapiei cu irinotecan.

**TRATAMENT(doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Erbix se administrează o dată pe săptămână. Prima doză este de 400 mg cetuximab pe m<sup>2</sup> de suprafață corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg/ m<sup>2</sup>. Înaintea primei perfuzii, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic. Această premedicație este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare. Se recomandă continuarea tratamentului cu cetuximab până când se observă progresia bolii.

Dacă în timpul tratamentului cu Erbitux apar reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele.

**MONITORIZARE TRATAMENT (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei și urmărirea pacientului cel puțin 1 ora după încheierea perfuziei. Este recomandată acordarea unei atenții deosebite în cazul pacienților cu un status redus al performanțelor fizice și cu patologie cardio-pulmonară preexistentă.

Se recomandă determinarea concentrațiilor serice de electroliți înaintea tratamentului cu cetuximab și periodic în timpul tratamentului.

Se recomandă instituirea unui tratament de substituție electrolitică.

**CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT :**

- **Reacții adverse** - Incidența următoarelor reacții severe

- reacții legate de perfuzie
- tulburări respiratorii
- reacții cutanate
- tulburări electrolitice

- **Comorbidități:** afecțiuni cardiace sau pulmonare, afecțiuni hematologice, funcție renală sau hepatică modificată.

- **Non-responder:** nu sunt disponibile date publicate

- **Non-compliant:** nu este cazul

**RELUARE TRATAMENT (condiții) – NA**

## **PRESCRIPTORI**

-medici specialiști oncologie medicală

**DEFINIȚIA AFECȚIUNII:** Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului

**STADIALIZAREA AFECȚIUNII:** Cancer cu celule scuamoase avansat local al capului și gâtului

### **CRITERII DE INCLUDERE (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

Cetuximab este indicat în asociere cu radioterapia, în tratamentul cancerelor epidermoide de cap și gât;

### **TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):**

Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab (Erbix) cu o săptămână înainte de radioterapie și continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârșitul perioadei de radioterapie.

Erbix se administrează o dată pe săptămână. Prima doză este de 400 mg cetuximab pe  $m^2$  de suprafață corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg/  $m^2$ . Înainte de prima perfuzie, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic. Această premedicație este recomandată înainte de toate perfuziile ulterioare.

Dacă în timpul tratamentului cu Erbix apar reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secțiunea 4.4 reacții cutanate).

### **MONITORIZARE (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei și urmărirea pacientului cel puțin 1 oră după încheierea perfuziei (vezi RCP secțiunea 4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare)

Este recomandată acordarea unei atenții deosebite în cazul pacienților cu un status redus al performanțelor fizice și cu patologii cardio-pulmonară preexistentă.

Se recomandă determinarea concentrațiilor serice de electroliți înainte de tratamentul cu cetuximab și periodic în timpul tratamentului.

Se recomandă instituirea unui tratament de substituție electrolitică.

### **CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT :**

- **Reacții adverse** - Incidența următoarelor reacții severe

- reacții legate de perfuzie
- tulburări respiratorii
- reacții cutanate
- tulburări electrolitice

- **Comorbidități:** afecțiuni cardiace sau pulmonare, afecțiuni hematologice, funcție renală sau hepatică modificată



- **Non-responder:** nu sunt disponibile date publicate

**PRESCRIPTORI:** medici specialisti oncologie medicala

## Definitia afectiunii - Carcinomul Hepatocelular

**Stadializarea Carcinomului Hepatocelular** - La nivel global se utilizeaza mai multe sisteme de stadializare a HCC fara un consens absolut.

**Criterii de initiere a tratamentului cu sorafenib** - carcinom hepatocelular inoperabil

**Tratamentul cu sorafenib este indicat in Carcinomul Hepatocelular pentru urmatoarele categorii de pacienti:**

- Cu afectiune nerezecabilă
- Cu afectiune potențial rezecabilă dar care refuză intervenția chirurgicală
- Inoperabili datorită statusului de performanță sau comorbidităților (afecțiune localizată)

Nu este recomandat pentru pacienții de pe lista de așteptare pentru transplantul hepatic

**\*Atenționare:** *Datele de siguranță pentru pacienții Clasă Child-Pugh Class B sunt limitate. Se va utiliza cu precauție extremă la pacienții cu niveluri crescute de bilirubină.*

**Pacientii pediatrici:** Nu au fost studiate siguranta si eficacitatea terapiei cu Nexavar® la copii si adolescenti (cu varsta sub 18 ani).

**Contraindicatii:** Hipersensibilitate la substanta activa sau la oricare din excipienti

## Tratament

**Doza recomandata si mod de administrare:** Doza recomandata pentru adulti este de 800 mg zilnic (cate doua comprimate de 200 mg de doua ori pe zi)

**Pacientii varstnici:** Nu este necesara ajustarea dozei la pacientii varstnici (peste 65 ani)

**Insuficienta renala:** Nu este necesara ajustarea dozei la pacientii cu insuficienta renala usoara pana la moderata. Nu exista date privind pacientii care necesita dializa.

**Insuficienta hepatica:** Nu este necesara ajustarea dozei la pacientii cu insuficienta hepatica usoara pana la moderata (Child-Pugh A si B). Nu exista date privind pacientii cu insuficienta hepatica severa (Child-Pugh C).

**Ajustari ale dozei:** In vederea controlului reactiilor adverse ce pot apare in cursul tratamentului se poate impune intreruperea sau reducerea dozei la doua comprimate de 200 mg o data pe zi.

**Perioada de tratament:** Tratamentul va continua atata timp cat se observa un beneficiu clinic sau pana la aparitia unei toxicitati inacceptabile.

## Monitorizarea tratamentului

Evaluare clinica, imagistica ( echografie, CT), biochimica, la maxim 3 luni sau in functie de simptomatologie.

## Criterii de excludere in tratament

Reactii adverse inacceptabile si necontrolabile chiar si dupa reducerea dozelor sau dupa terapia simptomatologica specifica a reactiilor adverse aparute in timpul tratamentului.

**Prescriptori** - medici specialisti oncologie medicala.

**Definitia afectiunii:** Carcinomul Renal

**Stadializarea Carcinomului Renal:** Stadiul IV: Boala metastatica

**Criterii de initiere a tratamentului** - Tratamentul pacienților cu cancer renal avansat după eșecul terapiei cu Interferon sau interleukină 2 sau la pacienți considerați neeligibili pentru terapia cu interferon

## **Tratament**

**Doza recomandata si mod de administrare:** Doza recomandata pentru adulti este de 800 mg zilnic (cate doua comprimate de 200 mg de doua ori pe zi)

*Pacientii varstnici:* Nu este necesara ajustarea dozei la pacientii varstnici (peste 65 ani)

*Insuficienta renala:* Nu este necesara ajustarea dozei la pacientii cu insuficienta renala usoara pana la moderata. Nu exista date privind pacientii care necesita dializa.

**Ajustari ale dozei:** In vederea controlului reactiilor adverse ce pot apare in cursul tratamentului se poate impune intreruperea sau reducerea dozei la doua comprimate de 200 mg o data pe zi.

**Perioada de tratament:** Tratamentul va continua atata timp cat se observa un beneficiu clinic sau pana la aparitia unei toxicitati inacceptabile.

## **Monitorizare**

Evaluare clinica, imagistica ( echografie, CT), biochimica, la maxim 3 luni sau in functie de simptomatologie.

### **Criterii de excludere din tratament**

Reactii adverse inacceptabile si necontrolabile chiar si dupa reducerea dozelor sau dupa terapia simpomatica specifica a reactiilor adverse aparute in timpul tratamentului.

**Prescriptori** - medici specialisti oncologie medicala

**PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ  
PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI  
\*\*\*\*ETANERCEPTUM**

**Artrita idiopatică juvenilă** (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precocă. Prevalența ACJ este de 0,1 la 1.000 copii.

**Obiectivele terapiei:** controlul inflamației, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcțional și ameliorarea calității vieții.

**I. Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu blocați de TNF (cumulativ):**

1. pacienți cu vârsta între 4 - 18 ani;
2. forme active de boală, identificate pe baza următoarelor semne clinice:
  - 2.1. cel puțin 5 articulații tumefiate; sau
  - 2.2. cel puțin 3 articulații cu mobilitatea diminuată și durere la mișcare, sensibilitate la presiune sau ambele;
  - 2.3. prezența manifestărilor de mai sus în ciuda tratamentului cu Methotrexatum în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 mg/mp/săptămână, fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de 3 luni, sau au prezentat reacții adverse inacceptabile la acesta; sau
  - 2.4. boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednisonum).

**II. Schema terapeutică cu blocați de TNF alfa**

Tratamentul cu **Etanerceptum**, 0,4 mg/kg corp/doză, administrat subcutanat de două ori pe săptămână va fi efectuat, potrivit schemei terapeutice, sub supravegherea medicului de familie și va fi continuat în principiu timp de minimum 2 ani (după primul an evaluările vor fi făcute la câte 6 luni), cu condiția ca tratamentul să se fi dovedit eficient.

**III. Evaluarea răspunsului la tratament cu blocați de TNF alfa**

1. Pe baza evoluției scorurilor din sistemul CSD (Core Set Data of American College of Rheumatology, 1997, adaptat)
  - a. Definirea ameliorării:
    - a.1.  $\geq 30\%$  reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
    - a.2.  $\geq 30\%$  creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.
  - b. Definirea agravării (puseului):
    - b.1.  $\geq 30\%$  creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
    - b.2.  $\geq 30\%$  reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii; sau
    - b.3. cel puțin două articulații rămase active.

**NOTĂ:**

Scorul total CSD este suma punctelor marcate după evaluarea bazată pe cele 5 seturi de criterii.

2. Pe baza Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Sistemul presupune evaluarea copilului prin calificative de la 0 - 3 (0 = situația cea mai bună, 3 = situația cea mai rea) pentru următoarele 8 domenii:

- a) îmbrăcare;
- b) ridicare;
- c) alimentație;
- d) deplasare;
- e) igienă;
- f) realizarea scopurilor;
- g) prehensiune;
- h) activități cotidiene.

**NOTĂ:**

Scorul total CHAQ este suma celor 8 calificative.

3. VSH la 1 h (mm).

**IV. Criterii de excludere din tratamentul cu blocați de TNF a pacienților:**

1. fete gravide, care alăptează sau active din punct de vedere sexual și care nu utilizează mijloace contraceptive eficiente;
2. infecții active;
3. tuberculoză în evoluție sau în antecedente;
4. infecție a unei proteze articulare aflate in situ;
5. tumori maligne și stări precanceroase.

**NOTĂ:**

1. Medicul specialist\* curant completează fișa pacientului, care conține date despre: diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă după criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale) și nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP).

2. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii de pe documentele-sursă ale pacientului și de a le pune la dispoziția Comisiei de experți, la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

---

\* Specialitatea medicului curant este prevăzută în Hotărârea Guvernului nr. 270/11.07.2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate

**PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ**  
**privind utilizarea agentilor biologici**  
**\*\*\*\*Infliximabum, \*\*\*\*Adalimumabum, \*\*\*\*Etanerceptum**

**I. Definiția afecțiunii / Stadializarea afecțiunii**

**Artropatia psoriazică** este o artropatie inflamatorie cu prevalență cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. Artropatia psoriazică este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40 – 60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

**II Tratament, monitorizare, criterii de includere și excludere**

Tratamentul remisiv (de fond) al artritei psoriazice este obligatoriu in toate formele active ale bolii si trebuie inceput cat mai devreme de la punerea diagnosticului ( ideal in primele 6 saptamani de la diagnostic).

Cele mai utilizate terapii remisieive sint reprezentate de:

- **Methotrexatum** – doza maxima uzuala: 20 mg/săptămână, reprezinta de obicei preparatul remisiv de prima alegere, cu exceptia cazurilor cand este contraindicat sau nu este disponibil pe piata farmaceutica;
- **Leflunomidum** – 20 mg/zi, poate fi prescris inclusiv ca prima alegere, fiind o alternativa la MTX, sau cand MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piata farmaceutica;
- **Salazopirinum** – doza de intretinere uzuala minim 2g/zi ( functie de toleranta), poate fi prescris inclusiv ca prima alegere, fiind o alternativa la MTX sau cand MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piata farmaceutica;
- **Ciclosporinum** 3 – 5 mg/kgc/zi;

In functie de particularitatile cazului tratat si de gradul de activitate al bolii, medicul curant formuleaza schema de tratament si indica aceste preparate remisieive, care se pot utiliza singure sau in asociere.

In functie de evolutie, care este monitorizata , clinic si biologic, de obicei lunar, dar cel putin o data la fiecare 3 luni, medicul curant va modifica schema de tratament, urmarind controlul cat mai adecvat al bolii.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de raspuns la terapie si poate incadra cazul ca non-responder sau partial-responder la tratamentul remisiv clasic, situatie in care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNF alfa.

### **Criterii de includere a pacienților cu artropatie psoriazică în tratamentul cu blocanți de TNF $\alpha$**

**\*\*\*\* Infliximabum, \*\*\*\* Etanerceptum, \*\*\*\* Adalimumabum**

1. Diagnostic cert de artropatie psoriazică.
2. pacienți cu artropatie psoriazică severă, activă, non-responsivă la tratamentul remisiv clasic corect administrat, atât ca doze, cât și durata a terapiei. Un pacient cu artropatie psoriazică poate fi considerat ca non-responsiv la terapia remisivă clasică în cazul persistenței semnelor și simptomelor de artropatie psoriazică activă, în ciuda a cel puțin 2 cure terapeutice cu câte un preparat remisiv, administrat la dozele maxime recomandate, respectiv: 20 mg/săptămână pentru Methotrexatum; 20 mg/zi pentru Leflunomidum; 2000 mg/zi pentru Sulfasalazinum; 3-5 mg/kgc/zi pentru Ciclosporinum - timp de cel puțin 12 săptămâni fiecare;
3. forma activă de artropatie psoriazică se definește ca prezența a cel puțin 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 78 articulații dureroase și 76 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică ca o articulație), în cel puțin 2 ocazii diferite, separate între ele printr-un interval de cel puțin o lună, împreună cu cel puțin 2 criterii din următoarele 4:
  - a. VSH > 28 mm la o oră;
  - b. proteină C reactivă > 20 mg/l (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative);
  - c. evaluarea globală a pacientului privind evoluția bolii (pe o scară de 0 – 10, care notează cu 0 = boală inactivă și 10 = boală foarte activă), cu un scor între 6 și 10;
  - d. evaluarea globală a medicului privind evoluția bolii (pe o scară de 0 – 10, care notează cu 0 = boală inactivă și 10 = boală foarte activă), cu un scor între 6 și 10.

### **II. Scheme terapeutice cu blocanți de TNF $\alpha$**

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocanți TNF medicul curant va alege, funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF, pe care îl consideră adecvat, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel :



1. \*\*\*\***Infliximabum**: se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică), în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns incomplet se poate crește treptat doza de infliximabum până la 10mg/kg.corp sau se poate reduce treptat intervalul dintre administrări până la 4-6 săptămâni.

2. \*\*\*\* **Etanerceptum**: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică ).

3. \*\*\*\* **Adalimumabum**: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat; în caz de răspuns insuficient se poate administra în doză de 40 mg o dată pe săptămână. Se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică).

În cazul în care preparatul blocant TNF nu se folosește asociat cu Methotrexatum, medicul curant poate indica, funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv clasic.

### **III. Evaluarea răspunsului la tratament cu blocați de TNF $\alpha$**

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament efectiv.

Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea modificărilor numărului de articulații tumefiate și/sau dureroase, a reactanților de fază acută, a evaluării globale a pacientului și a medicului.

Pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția existenței unui răspuns terapeutic, definit ca o ameliorare a cel puțin 2 parametri din cei 4 urmăriți (între care cel puțin un scor articular), în lipsa înrăutățirii oricărui parametru urmărit.

1. Ameliorarea se definește:

1.1. scăderea cu cel puțin 30% a scorurilor articulare (nr. articulații dureroase, nr. articulații tumefiate);

1.2. scăderea cu cel puțin o unitate a evaluărilor globale (VAS) (pacient și medic);

2. Înăutățirea se definește:

2.1. creșterea cu peste 30% a scorurilor articulare (nr. articulații dureroase, nr. articulații tumefiate);

2.2. creșterea cu o unitate sau mai mult a evaluărilor globale (VAS) (pacient și medic) .

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de raspuns la terapie si poate incadra cazul ca non-responder sau partial-responder la tratamentul administrat.

Se consideră cazul ca **nonresponder/responder parțial** dacă după 24 săptămâni de tratament nu îndeplinește criteriile de ameliorare menționate anterior sau prezintă un criteriu de înăutățire.

În aceste condiții, în cazul infliximabum-ului se poate reduce intervalul dintre administrări la 4- 6 săptămâni sau se crește treptat doza cu reevaluare ulterioară, iar in cazul adalimumabului se poate administra în doză de 40 mg o dată pe săptămână.

La pacienții non-responderi la tratametul biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune inițierea tratamentului biologic cu un alt preparat anti TNF alfa (pe care pacientul nu l-a mai încercat).

In cazul in care medicul curant constata lipsa de raspuns la tratamentul administrat sau aparitia unei reactii adverse care sa impuna oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice inainte de implinirea celor 24 de saptamani prevazute pentru evaluarea uzuala de eficacitate.

Complexitatea terapiei biologice impune supravegherea pacientului în centre specializate de reumatologie.

#### **IV. Criterii de excludere din tratamentul cu blocanți de TNF $\alpha$ a pacienților :**

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;

2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la proteine

murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul infliximabum-ului);
5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
6. sarcina/alăptarea;
7. copii cu vârstă între 0-17 ani (în cazul infliximabum-ului și adalimumabum-ului);
8. afecțiuni maligne;
9. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
10. orice contraindicații recunoscute ale blocaților de TNF  $\alpha$
11. Terapia PUVA cu doze mai mari de 1000 jouli.

#### **V. Precautii pentru tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$ a pacienților :**

Blocanții TNF se evita la pacienții cu infecție cronică VHB datorită posibilității reactivării infecției virale și se folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului hepatolog/boli infecțioase și cu monitorizare atentă.

#### *Notă:*

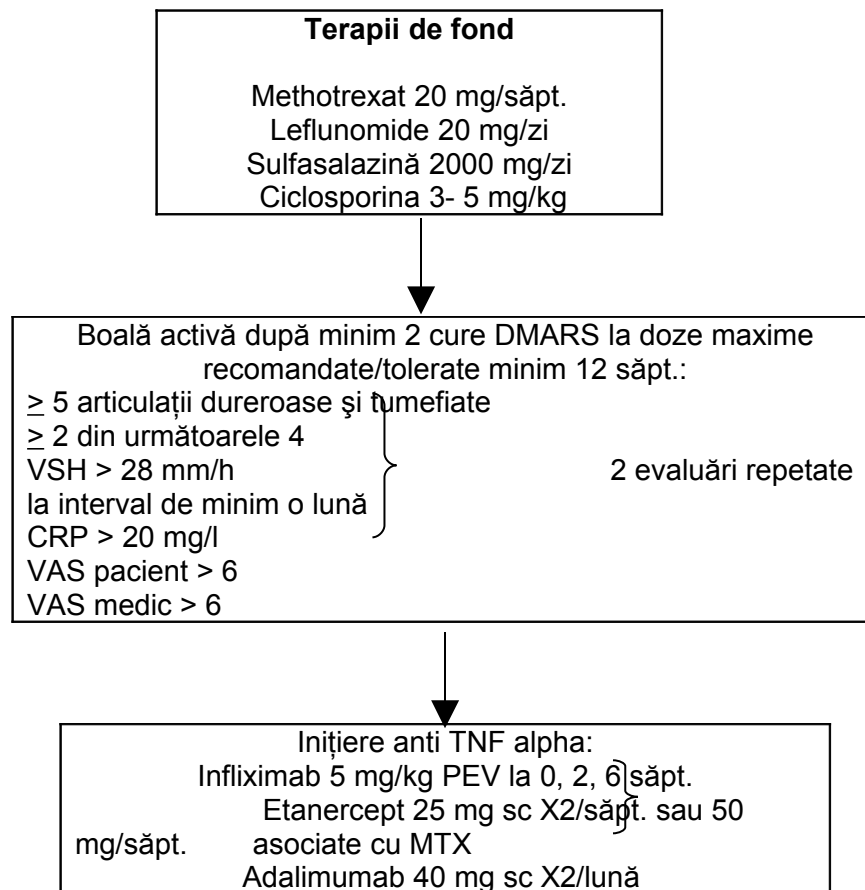
1. Medicul specialist care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr.720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal și semnează fișa pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de artropatie psoriazică; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare – preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale) și nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ). Scara analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

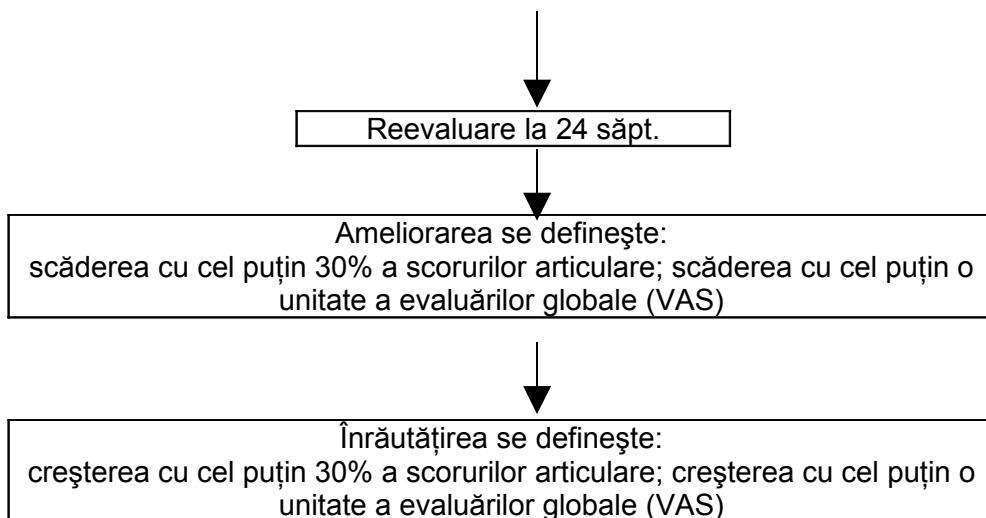
*Pentru inițierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic specialist reumatolog dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Targu Mures, Constanta, Craiova, Timisoara) a diagnosticului, gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic. În acest sens la dosarul de inițiere al terapiei biologice se va*

*anexa copia scrisorii medicale semnate de un medic primar reumatolog cu ocazia internării într-un serviciu de reumatologie din centrele universitare mai sus menționate și care să confirme diagnosticul, gradul de activitate al bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.*

2. Medicul curant care întocmește integral dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

### Algoritm de tratament artropatie psoriazică





**COMISIA DE REUMATOLOGIE A MINISTERUL SĂNĂTĂȚII PUBLICE**

## Protocol terapeutic în spondilita anchilozantă privind utilizarea agenților biologici

\*\*\*\*Infliximabum, \*\*\*\*Adalimumabum, \*\*\*\*Etanerceptum

### I Definiția afecțiunii / Stadializarea afecțiunii

**Spondilita anchilozantă (SA)** este o boală inflamatorie cronică care interesează predominant coloana vertebrală, dar și articulațiile periferice, caracteristica majoră a bolii fiind afectarea precoce a articulațiilor sacroiliace. Impactul socio-economic al SA este reprezentat de:

1. prevalența (1%), debutul la vârste tinere (18-30 ani), în perioada cea mai productivă a vieții;
2. evoluție rapidă progresivă spre ankiloza și invaliditate ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți, iar 80% dintre pacienți devin invalizi după 10 ani; speranța de viață a pacienților este redusă cu 5-10 ani
3. costuri indirecte mari (aproximativ 75%) prin pensionare înaintea limitei de vârstă, invaliditate severă ce nu le permite autoîngrijirea, pacienții având frecvent nevoie de însoțitor

### II. Tratament, monitorizare, criterii de includere și excludere

Tratamentul spondilitei anchilozante trebuie ghidat în funcție de:

- a. Manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extraarticulare)
- b. Simptomatologia pacientului și factori de prognostic
  - activitatea bolii/inflamație
  - durere
  - nivel de funcționalitate/dizabilitate
  - afectarea articulațiilor coxofemorale, anchilozele la nivelul coloanei
- c. factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă)
- d. dorințele și expectativele pacientului

Cele mai utilizate terapii sunt:

- **Antiinflamatoarele non-steroidiene (AINS)**- au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienților cu spondilită. Evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime pe o perioadă de minimum de 2-6 săptămâni
- **Medicamentele ce modifică evoluția bolilor reumatice- DMARDs**

**Sulfasalazina** -este cel mai folosit DMARDs în spondilita anchilozantă, cu nivel de indicație la în tratamentul formei periferice. Nu influențează evoluția formelor axiale sau entesitele. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2-3g/zi oral, tratamentul fiind inițiat

cu 500mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă. Se considera non responder la SSZ lipsa de ameliorare după 4 luni de tratament

## **A. Terapia anti-TNFalfa**

**(\*\*\*\*Infliximabum, \*\*\*\*Adalimumabum, \*\*\*\*Etanerceptum)**

Terapia biologică a modificat prognosticul pacienților cu SA, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii ci și oprirea evoluției bolii într-un stadiu avantajos permitând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

### **I. Criterii de includere a pacienților cu spondilită anchilozantă în tratamentul cu blocanți de TNFα:**

a ) **Diagnostic cert** de spondilită anchilozantă conform criteriilor New York (1984) modificate:

1. durere lombară joasă și redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efortul și nu dispăre în repaus ,
2. limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal,
3. limitarea expansiunii cutiei toracice,
- 4a. sacroiliită unilaterală grad 3-4,
- 4b. sacroiliită bilaterală grad 2-4;

-Diagnosticul cert de spondilită anchilozantă presupune prezenta criteriului radiologic asociat cel puțin unui criteriu clinic.

b.) **boală activă și severă**

1. BASDAI >6 de cel puțin 4 săptămâni,
2. VSH >28mm/h,
3. proteina C reactivă > 20 mg/l (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

c.) **eșecul terapiilor tradiționale:**

1. cel puțin 2 AINS administrate continuu cel puțin 3 luni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacienții cu forme axiale ; Pacienții cu afectare axială nu au nevoie de DMARDs (sulfasalazina) înainte de terapia biologică
2. AINS și sulfasalazina în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate ( 3g/zi)
3. Răspuns insuficient la cel puțin o administrare de corticosteroid injectabil local în artritele periferice și /sau entezitele active.

d) Prezența afectării articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extrarticulare poate reprezenta factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti TNF la un scor mai mic de activitate al bolii cu BASDAI >4

e) Certificarea diagnosticului, gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic către un medic de specialitate reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara). În acest sens la dosarul de inițiere al terapiei biologice se va anexa copia scrisorii medicale

semnate de un medic de specialitate reumatologie cu ocazia internării într-un serviciu de reumatologie din centrele universitare mai sus menționate și care să confirme diagnosticul, gradul de activitate al bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

## **II. Scheme terapeutice cu blocați de TNF $\alpha$**

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocați TNF medicul curant va alege, funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care îl consideră adecvat, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:

1. \*\*\*\***Infliximabum**: se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns incomplet se poate crește treptat doza de infliximabum până la 10mg/kg.corp sau se poate reduce treptat intervalul dintre administrări până la 4-6 săptămâni.
2. \*\*\*\***Etanerceptum**: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat
3. \*\*\*\***Adalimumabum**: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat; în caz de răspuns insuficient se poate administra în doză de 40 mg o dată pe săptămână.

## **C. Criterii de evaluare a răspunsului la tratament:**

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face initial la 12 săptămâni de tratament efectiv și ulterior la 24 săptămâni.

Continuarea tratamentului se face dacă:

- se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI față de momentul începerii terapiei sau o scădere cu cel puțin 2 unități și reducerea scalei VAS (pentru durerea axială) cu cel puțin 2 cm.

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index ) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilita anchilozantă

1.Oboseala

2.Durerea coloana cervicală, toracală sau lombară

3.Durerea /tumefacția articulațiilor periferice

4.Durerea la atingere sau presiune la nivelul entezelor

5/6. Redoare matinală: severitate/durată



Aprecierea se face folosind scala analoga vizuala (VAS)- o scală de 0 – 10, in care se notează cu 0 =absenta durerii, oboselii si 10 = durere sau oboseala foarte severa .Se face scorul total pentru intrebarile 1-4 si media intrebarilor 5/6, si se imparte la 5.

- se inregistreaza o scadere a valorile VSH si/sau CRP cu peste 50 % fata de valoarea de la initierea tratamentului

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de raspuns la terapie si poate incadra cazul ca non-responder sau partial-responder la tratamentul administrat.

Se consideră cazul ca **nonresponder/responder parțial** dacă după 12 saptamani de tratament nu s-a inregistrat a scadere a BASDAI si VSH si/sau CRP >50% fata de momentul initierii tratamentului. În aceste condiții, în cazul infliximabum-ului se poate reduce intervalul dintre administrări la 4- 6 săptămâni sau se crește treptat doza cu reevaluare ulterioară. In aceasta situatie o noua evaluare se va face la 12 saptamani. Lipsa de ameliorare a criteriilor enuntate duce la oprirea tratamentului.

Pacientii care la data intrarii in vigoare a prezentului protocol se aflau in tratament cu blocanti de TNF alfa si au indicatie de continuare a terapiei vor fi evaluati ca si continuari ale tratamentului

Complexitatea terapiei biologice impune supravegherea pacientului în centre specializate de reumatologie.

#### **D. IV. Criterii de excludere din tratamentul cu blocanți de TNF $\alpha$ a pacienților :**

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste; artrite septice pe o articulatie nativa sau protezata in ultimele 12 luni
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul infliximabum-ului);
5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
6. sarcina/alăptarea;
7. copii cu vârstă între 0-17 ani (în cazul infliximabum-ului și adalimumabum-ului);
8. afecțiuni maligne exceptand carcinomul bazo celular sau neoplazii diagnosticate si tratate cu peste 10 ani in urma; avizul oncologului este obligatoriu.
9. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
10. orice contraindicații recunoscute ale blocanților de TNF  $\alpha$ ;
11. Blocantii TNF se evita la pacientii cu infectie cronica VHB datorita posibilitatii reactivarii virale si se folosesc cu prudenta la cei cu infectie cronica VHC, cu avizul si

recomandarea terapeutică a medicului hepatolog/boli infecțioase și cu monitorizare atentă.

*Notă:* medicul specialist , completează fișa pacientului care conține date despre diagnosticul de Spondilită Anchilozantă, istoricul bolii, recomandarea tratamentului cu agenți biologici ( justificare ), starea clinică, analize de laborator.

**Pentru inițierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic de specialitate reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) a diagnosticului, gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic. În acest sens la dosarul de inițiere al terapiei biologice se va anexa copia scrisorii medicale semnate de un medic de specialitate reumatologie cu ocazia internării într-un serviciu de reumatologie din centrele universitare mai sus menționate și care să confirme diagnosticul, gradul de activitate al bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.**

2. Medicul curant care întocmește integral dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți la solicitarea acestora. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

**COMISIA DE REUMATOLOGIE MINISTERUL SANATATII PUBLICE**

**Indicatii:**

- ☐ Carcinomul renal (RCC) avansat si/sau metastatic
- ☐ Tumorii stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile si/sau metastatice dupa esecul terapiei cu imatinib mesilat datorita rezistentei sau intolerantei

**Tratament**

**Doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament**

- ☐ Doza recomandata = 50mg administrata pe cale orala, zilnic timp de 4 saptamani consecutive, urmat de o perioada libera de 2 saptamani (schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 saptamani
- ☐ Doza maxima = 75mg (cu exceptia cazurilor de administrare concomitenta cu inductori puternici de CYP3A4)
- ☐ Doza minima = 25 mg
- ☐ Dozele pot fi modificate cu cate 12,5mg in functie de siguranta si toleranta individuala
- ☐ Doza se reduce la minimum 37,5mg cand se administreaza concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)
- ☐ Doza se creste la maximum 87,5mg cand se administreaza concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de ex. rifampicina)
- ☐ Nu se modifica doza la persoanele varstnice sau la pacienti cu insuficienta hepatica (Clasa Child-Pugh A si B)
- ☐ Tratamentul continua pana la progresia bolii, toxicitate semnificativa, retragerea consimtamantului sau medicul decide ca nu mai exista beneficiu clinic

**Criterii de excludere din tratament :**

- a. **Reactii adverse:** aparitia toxicitatilor inacceptabile din punct de vedere al clasificarii NCI CTG v 3.0- 2006
- b. **Co-morbiditati:**
  - i. Hipertensiunea arteriala maligna necontrolata medicamentos
  - ii. Evenimente cardiace prezente in ultimele 12 luni precum
    - 1. infarct miocardic (inclusiv angina pectorala severa/instabila)
    - 2. bypass cu grefa pe artere coronariene/periferice
    - 3. insuficienta cardiaca congestiva simptomatice
    - 4. accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor

### **Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

- a. La initiererea tratamentului se efectueaza examen fizic complet cu masurarea tensiunii arteriale, hemoleucograma si biochimie completa, functia tiroidiana (TSH), electrocardiograma, echocardiografie cu determinarea fractiei de ejectie a ventricolului stang (FEVS) si examinari imagistice pentru stadializarea bolii
  - i. Hemoleucograma, biochimia si TA se monitorizeaza la inceputul fiecarui ciclu terapeutic si ori de cate ori se considera necesar (in functie de toxicitatea constatata)
  - ii. Functia tiroidiana (TSH), electrocardiograma, echocardiografie cu determinarea fractiei de ejectie a ventricolului stang (FEVS) se efectueaza pe parcursul tratamentului numai daca exista suspiciune /simptom de afectare de organ
  - iii. Examinarile imagistice se efectueaza conform standardelor institutiei

### **Prescriptori**

Medici specialisti oncologie medicala

**PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ  
PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI  
\*\*\*\*INFLIXIMABUM, \*\*\*\*ADALIMUMABUM, \*\*\*\*ETANERCEPTUM, \*\*\*\*RITUXIMAB**

## **I. Definitia afectiunii / Stadializarea afectiunii**

**Poliartrita reumatoidă (PR)** reprezintă reumatismul inflamator cel mai frecvent, ea afectând aproximativ 1% din populația generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere și inflamație articulară, distrucții osteo-cartilaginoase și handicap funcțional. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Rezultă astfel că poliartrita reumatoidă reprezintă nu numai o importantă problemă medicală ci și o problemă socială, de sănătate publică.

## **II. Tratament, monitorizare, criterii de includere si excludere**

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu in toate formele active ale bolii si trebuie inceput cat mai devreme de la punerea diagnosticului ( ideal in primele 6 saptamani de la diagnostic).

Cele mai utilizate terapii remisieive sint reprezentate de:

- **Methotrexatum** – doza maxima uzuala: 20 mg/săptămână, reprezinta de obicei preparatul remisiv de prima alegere, cu exceptia cazurilor cand este contraindicat sau nu este disponibil pe piata farmaceutica;
- **Leflunomidum** – 20 mg/zi, poate fi prescris inclusiv ca prima alegere, fiind o alternativa la MTX, sau cand MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piata farmaceutica;
- **Salazopirinum** – doza de intretinere uzuala minim 2g/zi ( functie de toleranta), poate fi prescris inclusiv ca prima alegere, fiind o alternativa la MTX sau cand MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piata farmaceutica;
- Hydroxychloroquinum – 400 mg/zi;
- Ciclosporinum 3 – 5 mg/kgc/zi;
- Azathioprinum 100 mg/zi;
- Săruri de Aur – 50 mg/săptămână.

Functie de particularitatile cazului tratat si de gradul de activitate al bolii, medicul curant formuleaza schema de tratament si indica aceste preparate remisieive, care se pot utiliza singure sau in asociere.

Functie de evolutie, care este monitorizata , clinic si biologic, de obicei lunar, dar cel putin o data la fiecare 3 luni, medicul curant va modifica schema de tratament, urmarind controlul cat mai adecvat al bolii, utilizand DAS 28 ca indicator global de evolutie al afectiunii.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de raspuns la terapie si poate incadra cazul ca non-responder sau partial-responder la tratamentul remisiv clasic, situatie in care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNF alfa.

## **A.Terapia anti-TNFalfa**

### **I.Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu inhibitori de TNF $\alpha$ (\*\*\*\*Infliximab, \*\*\*\*Adalimumab, \*\*\*\*Etanercept)**

**– este necesara indeplinirea cumulativa a urmatoarelor criterii:**

1. **Diagnostic cert** de PR conform criteriilor ACR (revizie 1987);
2. Pacienți cu **poliartrită reumatoidă severă, activă (DAS > 5,1)**, în ciuda tratamentului administrat, prezentând cel puțin: **5 sau mai multe articulații cu sinovită activă** (articulații dureroase și tumefiate) **+ 2 din următoarele 3 criterii:**
  - 2.1. redoare matinală peste 60 minute
  - 2.2. VSH > 28 mm la o oră
  - 2.3. proteina C reactivă > 20 mg/l (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).
3. Numai la cazurile de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisiva standard a bolii, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv **după utilizarea a cel puțin 2 soluții terapeutice remisive standard**, cu durata de **minim 12 săptămâni fiecare**, dintre care una este de obicei reprezentată de Methotrexatum, cu excepția cazurilor cu contraindicație la acest preparat, a cazurilor care nu tolereaza acest tratament sau cand acesta nu este disponibil pe piata farmaceutica . Definirea unui caz ca fiind non-responsiv la terapia standard se face prin persistența criteriilor de activitate (vezi mai sus, punctul 2.), după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată si tolerata din preparatul remisiv respectiv.

### **II.Scheme terapeutice cu blocanți de TNF $\alpha$**

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocanți TNF medicul curant va alege, funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care îl consideră adecvat, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:

1. \*\*\*\***Infliximabum**: se utilizează de regulă asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță si daca acesta este disponibil pe piata farmaceutica), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns incomplet se poate crește treptat doza de infliximabum până la 10mg/kg.corp sau se poate reduce treptat intervalul dintre administrări până la 4-6 săptămâni.
2. \*\*\*\***Etanerceptum**: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o data pe săptămâna, subcutanat; pentru a asigura eficacitatea maximă se recomandă utilizarea asociată cu Methotrexatum (atunci

când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică).

3. \*\*\*\***Adalimumabum**: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat; în caz de răspuns insuficient se poate administra în doză de 40 mg o dată pe săptămână. Pentru a asigura eficacitatea maximă se recomandă utilizarea asociată cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică).

În cazul în care preparatul blocant TNF nu se folosește asociat cu Methotrexatum, medicul curant poate indica, funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv clasic.

## II. Evaluarea răspunsului la tratament cu blocanți de TNF $\alpha$

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament efectiv. Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea modificărilor numărului de articulații tumefiate și/sau dureroase, duratei redorii matinale, precum și a reactanților de fază acută, inclusiv nivelul seric al PCR (cantitativ). Pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția respectării (conform protocolului terapeutic pentru poliartrita reumatoidă) a criteriului de ameliorare DAS, calculat conform fișei de evaluare.

### Indicele cumulativ DAS 28 cu 4 variabile:

1. NAD: numărul articulațiilor dureroase;
2. NAT: numărul articulațiilor tumefiate;
3. VAS: scară analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;
4. VSH (la 1 h), calculat conform fișei de evaluare, ținându-se cont de următoarele semnificații:
  - 4.1. DAS 28 < 2,6 = remisiune
  - 4.2. DAS 28 2,6-5,1 = activitate medie
  - 4.3. DAS 28 > 5,1 = activitate intensă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca non-responder sau partial-responder la tratamentul administrat.

Se consideră cazul ca **nonresponder/responder parțial** dacă după 24 săptămâni de tratament DAS 28 scade cu mai puțin de 1,2 (comparativ cu indicele DAS calculat înainte de inițierea terapiei biologice) **sau** DAS 28 rămâne > 5,1.

În aceste condiții, în cazul infliximabum-ului se poate reduce intervalul dintre administrări la 4-6 săptămâni sau se crește treptat doza cu reevaluare ulterioară, iar în cazul adalimumabului se poate administra în doză de 40 mg o dată pe săptămână.

La pacienții non-responderi la tratamentul biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune inițierea tratamentului biologic cu un alt preparat anti TNF alfa (pe care pacientul nu l-a mai încercat), cu un anticorp monoclonal anti CD- 20 (rituximab).

În cazul în care medicul curant constata lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Complexitatea terapiei biologice impune supravegherea pacientului în centre specializate de reumatologie.

#### **IV. Criterii de excludere din tratamentul cu blocanți de TNF $\alpha$ a pacienților :**

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul infliximabum-ului);
5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
6. sarcina/alăptarea;
7. copii cu vârstă între 0-17 ani (în cazul infliximabum-ului și adalimumabum-ului);
8. afecțiuni maligne;
9. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
10. orice contraindicații recunoscute ale blocanților de TNF  $\alpha$ ;
11. infecții virale cronice VHB datorită posibilității reactivării virale și se folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului hepatolog/boli infecțioase și cu monitorizare atentă

#### **B.Terapia anti CD-20: \*\*\*\*Rituximab**

##### **I. Criterii de includere a pacienților cu Poliartrita Reumatoidă în tratamentul cu Rituximab asociat metotrexatului**

1) Pacienți cu poliartrita reumatoidă activă, cu **răspuns inadecvat sau intolerant la unul sau mai mulți agenți anti TNF- alfa** (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) apreciat după criteriile de evaluare la tratament (non-responderi). Pacienții care la data intrării în vigoare a prezentului protocol se aflau în tratament cu rituximab în cadrul unor studii clinice și au indicație de continuare a terapiei vor fi evaluați ca și continuari ale tratamentului.



II) **Schema de utilizare** : Rituximab se administrează intravenos ca două perfuzii de 1 g fiecare, separate de un interval de 2 săptămâni asociate fiecare cu 100mg metilprednisolon sau echivalente.

III) **Evaluarea răspunsului** se face în intervalul 4- 6 luni de la inițiere . Se considera responder dacă DAS 28 la 4 luni a scăzut cu  $>1,2$  .

Repetarea tratamentului se va face după cel puțin 6 luni doar la responderi, în condițiile în care :

- exista o boală activă reziduală ( $\text{DAS28} \geq 2,6$ ), sau
- se produce o reactivare a bolii (creșterea DAS28 cu  $\geq 1,2$ ).

IV) **Criteriile de excludere**: 1. hipersensibilitate la Rituximab sau proteine murine,

2. infecții severe precum: stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții cu germeni oportuniști,

3. insuficiența cardiacă severă ( clasă III, IV NYHA ),

4. sarcină și alăptarea,

5. administrarea concomitentă a vaccinurilor vii, atenuate.

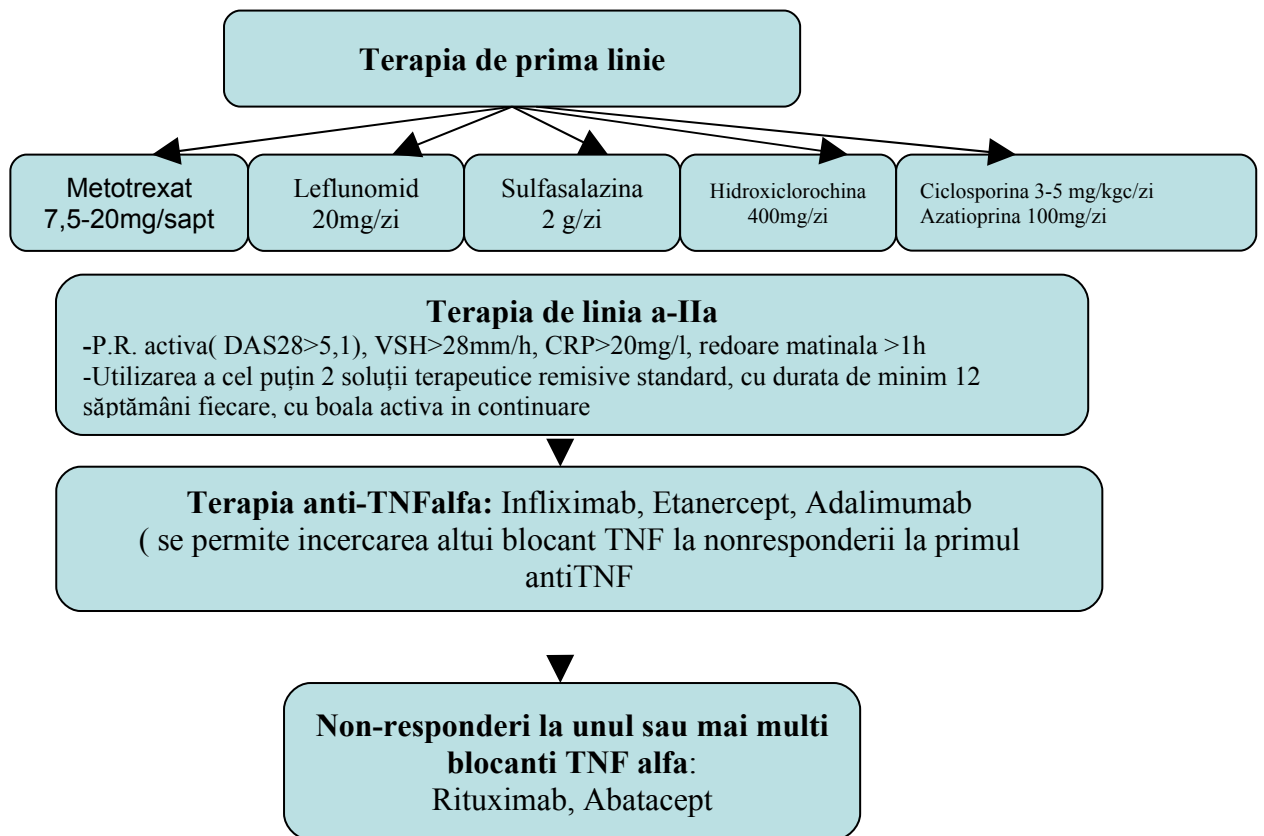
### III. PRESCRIPTORI:

1. Medicul specialist care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal și semnează fișa pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă după criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare – preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale) și nivelul reactivanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ). Scara analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

*Pentru inițierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic de specialitate reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) a diagnosticului, gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic. În acest sens la dosarul de inițiere al terapiei biologice se va anexa copia scrisorii medicale semnate de un medic de specialitate reumatologie cu ocazia internării într-un serviciu de reumatologie din centrele universitare mai sus menționate și care să confirme diagnosticul, gradul de activitate al bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.*

2. Medicul curant care întocmește integral dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

### Algoritm de tratament Poliartrita Reumatoida



COMISIA DE REUMATOLOGIE A MINISTERUL SANATATII PUBLICE

## PSORIAZIS CRONIC SEVER (PLACARD)

### TRATAMENTUL CU BIOLOGICE

#### Psoriazis. Generalități

Psoriazisul este o afecțiune cutanată cronică, determinată genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 1-2%.

#### Psoriazis – clasificare

Clasificarea severității psoriazisului are în vedere indicatori clinici (suprafața tegumentului afectat de psoriazis) dar și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI – vezi descriere în Anexa 1). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

- PSO cu afectare ușoară - afectare sub 2% din S corp
- PSO cu afectare medie
  - afectare 2 - 10% din S corp
  - sau*
  - DLQI > 10
  - sau*
  - rezistență terapeutică
- PSO cu afectare severă - afectare peste 10% din S corp

#### Psoriazis – cuantificare rezultate terapeutice obținute

Aprecierea evoluției psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
<i>subtotal parțial</i>				
<i>factorul A</i>				
<i>factor corecție</i>	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
<i>subtotal</i>				
<b>PASI</b>				

<i>leziuni</i>		<i>fără</i>	<i>marcate</i>
E	eritem	0	1 2 3 4
I	indurație	0	1 2 3 4
D	descuamare	0	1 2 3 4

*factorul A corespunzător ariei afectate*

- 1 pentru 10%
- 2 pentru 10 - 30%
- 3 pentru 30 - 50%
- 4 pentru 50 - 70%
- 5 pentru 70 - 90%
- 6 pentru 90 - 100%

### Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducându-le manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung. Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol / betametazonă, acid salicilic / mometazonă, acid salicilic / betametazonă) iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament este disponibil asiguraților prin contribuție parțială. Tratamentul psoriazisului cu raze ultraviolete și-a dovedit pe deplin eficacitatea. Numeroase secții de dermatologie din țară având în dotare astfel de dispozitive. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA-terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate pe durata spitalizării. Terapia sistemică cu retinoizi (acitretin) induce rapid remisiunea leziunilor de psoriazis exudativ iar administrarea de etanercept, infliximab sau efalizumab induce remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis (vezi Anexa 2).

### *Terapiile biologice disponibile în România*

Adalimumab - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovarene de hamster chinezesc. Doza recomandată de Humira pentru pacienții adulți este o doză inițială de 80 mg administrată subcutanat, urmată după o săptămână de la doza inițială, de o doză de 40 mg administrată subcutanat la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reconsiderată cu atenție la pacienții care nu au răspuns în timpul acestei perioade.

Efalizumab - este un anticorp monoclonal umanizat produs prin inginerie genetică.

Inițial se administrează o doză unică de 0,7 mg/kg apoi săptămânal se administrează injectabil o doză de 1,0 mg/kg (doza unică maximă nu trebuie să depășească 200 mg).

Volumul de soluție care trebuie injectată se calculează după cum urmează:

<u>doza</u>	<u>volumul de soluție care trebuie injectată / 10 kg</u>
doza unică inițială = 0,7 mg/kg	0,07 mL
dozele următoare = 1 mg/kg	0,1 mL

Durata tratamentului este de 12 săptămâni. Tratamentul poate fi continuat doar la pacienții care răspund la tratament.

Etanercept - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni de tratament. Se poate întrerupe terapia cu etanercept, iar la reluarea tratamentului se menține eficacitatea. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână.

Infliximab - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin.

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, timp de 2 ore, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni. Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab.

#### *Criterii de includere in tratament*

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru tratamentul cu agenti biologici:

- pacientul suferă de psoriazis moderat sau sever

și

- pacientul îndeplinește criteriile clinice
  - psoriazis sever de peste 6 luni

- eșec la tratamentul standard administrat anterior, incluzând methrotexat și PUVA (psoraleni și terapia UV) sau intoleranță, respectiv contraindicație pentru astfel de terapii

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- să dezvolte sau să fie la un risc foarte înalt să dezvolte toxicitate la terapiile folosite și terapiile standard alternative nu pot fi folosite,

sau

- a devenit intolerant sau nu poate primi terapii standard sistemice (acitrecin, methrotexat, UVB, UVA, PUVA)

sau

- a devenit ne-responsiv la terapiile standard (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de sub 50% îmbunătățire a scorului PASI și sub 5 puncte îmbunătățire a scorului

DLQI, după cel puțin 3 luni de tratament la doze terapeutice:

- methrotexat 15 mg, max 25-30 mg, o singură doză săptămânal (oral, subcutan sau im),

- acitrecin 25-50mg zilnic

- UVB cu banda îngustă sau psoralen fototerapie (pacient ne-responsiv, recadere rapidă, sau depășirea dozei maxime recomandate); 150-200 cure pentru PUVA, 350 pentru UVB cu banda îngustă

sau

- are o boală ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate

sau

- are comorbidități care exclud folosirea terapiei sistemice (ca de exemplu methotrexatul)

sau

- pacientul suferă de o boală severă, instabilă, critică (psoriazis eritrodermic sau psoriazis pustulos).

#### *Criterii de alegere a terapiei biologice*

Nu există studii comparative privind eficacitatea terapiei cu adalimumab, efalizumab, etanercept sau infliximab. Alegerea agentului biologic se va face în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de comorbiditățile pre-existente, de preferința pacientului, de preferința prescriptorului și de facilitățile locale.

#### *Consimțământul pacientului*

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei biologice. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie.

*Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici :*

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude:

1. pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă (în cazul blocanților TNF $\alpha$ ), infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (în cazul blocanților TNF $\alpha$ );
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, efalizumab, la etanercept, la infliximab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul infliximabum-ului);
5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
6. sarcina / alăptarea;
7. copii cu vârstă între 0-17 ani;
8. afecțiuni maligne sau premaligne, excluzând cancerul de piele non-melanom tratat adecvat, malignitățile diagnosticate și tratate mai mult de 10 ani (în care probabilitatea vindecării este foarte mare);
9. demielinizare (în cazul blocanților TNF $\alpha$ );
10. orice contraindicații recunoscute ale blocanților de TNF $\alpha$ .

Contraindicații relative:

- PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
- HIV pozitiv sau SIDA
- virusul hepatitei B sau C pozitiv

*Monitorizarea și evaluarea pacienților*

Pacientul trebuie evaluat la 12 săptămâni inițial, apoi la 3-6 luni interval pentru a hotărâ dacă terapia trebuie continuată. Necesitatea monitorizării de laborator este mai puțin evidentă decât în cazul terapiei convenționale, cu excepția numărării leucocitelor în cazul terapiei cu efalizumab. Aceste vizite regulate cu evaluarea statusului clinic al pacientului, sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor efecte adverse sau infecții.

## Recomandari pentru pre-tratament și monitorizare

		Pre tratament	Monitorizare
Severitatea bolii	PASI / DLQI	da	la 3 luni, apoi la fiecare 6 luni
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	infecții demyelinizare insuficiență cardiacă malignități	da da pentru anti TNF da pentru anti TNF da	la 3 luni, apoi la fiecare 6 luni
Infecție TBC		da	
Teste de sânge	-HLG      -creatinina, ureea, electroliți, funcțiile hepatice  -hepatita B și C, HIV	da      da  -da (se va testa la cei aflați la risc)	-efalizumab: lunar pentru primele 3 luni, apoi la fiecare 3 luni -anti TNF: la 3 luni inițial, apoi la 6 luni  -la 3 luni, apoi la fiecare 6 luni
Urina	analiza urinii	da	-la 3 luni, apoi la fiecare 6 luni
Radiologie	RX	da	

### *Criterii de evaluare a răspunsului la tratament:*

-evaluarea răspunsului la tratament se face la 3 luni

Răspunsul adecvat se definește prin:

-scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial

și

-scăderea cu 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial.

Întreruperea tratamentului cu un biologic se face atunci când la 3 luni nu s-a obținut un răspuns adecvat. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. Printre reacțiile adverse severe ce justifică întreruperea tratamentului sunt incluse: malignitățile (excluzând cancerul de piele non-melanom), toxicitate la agenții biologici, starea de graviditate (întrerupere temporară), infecții intercurrente severe (întrerupere temporară), operații chirurgicale (întrerupere temporară).

## **B. PROCEDURI DE APROBARE**

Medicul specialist dermatolog

- completează Fișa pacientului (anexată) care conține date despre:



- Diagnosticul cert de psoriazis
- Istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare – preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului)
- Recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare)
- Starea clinică și paraclinică a pacientului
- Scorurile PASI și DLQI

Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de specialitate la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ (anexată) privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

Dosarul este înaintat Comisiei de specialitate organizate la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate de către Casele de Asigurări de Sănătate teritoriale prin poștă sau prin depunere la registratura generală a CNAS.

Comisia de specialitate de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, numită: COMISIA PENTRU APROBAREA TRATAMENTULUI PSORIAZISULUI CU AGENȚI BIOLOGICI evaluează și aprobă dosarul în conformitate cu criteriile de includere / excludere, trimite aprobarea de tratament către Casa de Asigurări de Sănătate cu care medicul care a făcut recomandarea de tratament (ca furnizor de servicii medicale) se află în relație contractuală.

Aprobarea dosarului este necesară la inițierea terapiei. La 12 săptămâni de la inițierea tratamentului se va face o reevaluare a dosarului pentru a urmări apariția sau nu a unui răspuns adecvat

Medicul curant dermatolog pe baza recomandării aprobate de Comisia de specialitate de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, prescrie medicamentul sub formă de rețetă fără contribuție personală.

În sarcina exclusivă a medicului curant dermatolog cade urmărirea ulterioară a eficienței și toleranței tratamentului (urmărind la fiecare control cel puțin datele prevăzute în fișa ulterioară și condiționând continuarea tratamentului).

Fișele de evaluare de monitorizare vor fi trimise Comisiei de Specialitate Dermatologie a C.N.A.S. la fiecare 12 săptămâni în primul an, apoi la 6 luni.

Casa de Asigurări de Sănătate teritorială onorează dosarele aprobate de Comisia de specialitate de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate în limita fondurilor destinate medicamentelor pentru Programul național pentru psoriazis, controlează și monitorizează întregul mecanism de eliberare al medicamentelor, informând comisia de specialitate asupra consumului mediu realizat.

## Scorul DLQI

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scor:

8

Foarte mult /Mult /Putin / Deloc

Nerelevant

6. In ultima saptamana, cat de mult v-a impiedicat pielea dvs. sa practicati un **sport**?  
Foarte mult /Mult /Putin /Deloc Nerelevant

7. In ultima saptamana v-a impiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?  
Da /Nu Nerelevant

Daca “**nu**”, in ultima saptamana cat de mult a fost pielea dvs. o problema pentru serviciu sau studii?

Mult/ Putin /Deloc

8. In ultima saptamana, cat de mult v-a creat pielea dvs. dificultati cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiati** sau **rude**?

Foarte mult / Mult/ Putin/ Deloc

Nerelevant

9. In ultima saptamana, cat de mult v-a creat pielea dvs. **dificultati sexuale**?

Foarte mult /Mult /Putin /Deloc

Nerelevant

10. In ultima saptamana, cat de mult a fost o problema **tratamentul pentru afectiunea dvs.**, de ex. pentru ca v-a murdarit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult /Mult /Putin /Deloc

Nerelevant

Va rugam sa verificati daca ati raspuns la toate intrebarile. Va multumesc. ©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru „deloc”, „nerelevant” sau lipsa răspunsului
- 1 pentru „puțin”
- 2 pentru „mult”
- 3 pentru „foarte mult” și pentru răspunsul „Da” la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0-1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2-5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6-10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11-20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21- 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

**Anexa 2.****FIȘA DE EVALUARE ÎNȚIALĂ A PACIENȚILOR CU PSO ÎN VEDEREA TRATAMENTULUI CU AGENTI BIOLOGICI****DATE GENERALE**Nume, prenume: ..... Sex: Feminin ☐Masculin ☐Data nașterii (zi/lună/an):   .   .     CNP:             

Adresa

corespondență/telefon: .....

.

.....

.....

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA ☐ NU ☐ anexați un exemplar DA ☐ NU ☐

Nume medic de familie + adresă

corespondență : .....

.....

**I. Co-morbidități:**

A prezentat pacientul următoarele boli

(bifați varianta corespunzătoare **la fiecare rubrică**, dacă răspunsul este **DA**, furnizați **detalii**):

	DA	NU	Data dg. (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute – descrieți				
Infecții recidivante/persistente – descrieți				
TBC – dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice				
HTA				
Boala ischemică coronariană/IM				
ICC				
Tromboflebită profundă				
AVC				

Epilepsie				
Boli demielinizante				
Astm bronșic				
BPOC				
Ulcer gastro-duodenal				
Boli hepatice – descrieți				
Boli renale – descrieți				
Diabet zaharat - tratament cu: dieta <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>				
Ulcere trofice				
Afecțiuni sanguine – descrieți				
Reacții (boli) alergice – descrieți: - locale - generale				
Reacții postperfuzionale – descrieți				
Afecțiuni cutanate – descrieți				
Neoplasme – descrieți localizarea				
Spitalizări				

Intervenții chirurgicale				
Alte boli semnificative				

## II. DIAGNOSTICUL + ISTORICUL PSO

Diagnostic cert de PSO (anul) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , .....	Data debutului (anul) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , .....
--	--

Bifați și luna în cazul unui diagnostic/debut sub 1 an.

## III. TERAPII STANDARD URMATE ANTERIOR

(În cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Obs. (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență, etc)

\* termenul de „reacții adverse” se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

## IV. TERAPII STANDARD SISTEMICE ACTUALE:

	Doza actuală	Din data de	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DA NU
2. În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.			Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză de terapie standard

			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DA	NU
--	--	--	--	----

#### V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE ALE PSO

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Obs. (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență, etc)

#### VI. EVALUARE CLINICĂ

Data (zi, lună, an):   .   .

Scor **PASI**:

Scor **DLQI**:

Greutate (kg) :    kg

Talie (cm):

#### VII. EVALUARE PARACLINICĂ

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hb			
Nr. leucocite			
Formulă leucocitară			
Trombocite			
Creatinină			
TGO			
TGP			
Ex. sumar urină			
IDR la PPD (numai la inițierea terapiei sau la nevoie)			
Radiografie pulmonară (numai la inițierea terapiei sau la nevoie)			
Alte date de laborator semnificative			

Precizați în cazul administrării subcutanate (pentru adalimumab, efalizumab sau etanercept, se notează regimul terapeutic, doza, interval adm): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Precizați în cazul administrării în perfuzie (pentru infliximab) :

Tratamentul se face conform schemei clasice (0,2, 6 și apoi la fiecare 8 săptămâni) DA ☐

NU ☐ - descrieți: .....

Data PEV (zi, lună, an)						
Doza (nr. flacoane)						
Data PEV (zi, lună, an)						
Doza (nr. flacoane)						
Data PEV (zi, lună, an)						
Doza (nr. flacoane)						

Reacții adverse legate de terapia PSO (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin reacție adversă se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: dg., descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

Medic curant (dermatolog)

(Nume, locul de muncă, adresă corespondență, număr telefon, și fax) .....

Data:

**NOTĂ:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Fișele incomplete nu vor fi analizate.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni și apoi în principiu la fiecare 6 luni (sau mai des la solicitarea Comisiei). Odată cu propunerea de inițiere a terapiei, medicul curant semnat al fișei își asumă responsabilitatea privind corectitudinea datelor furnizate și acceptă să prezinte (la cererea Comisiei) documente medicale care să le justifice, de asemenea acceptă și obligația de a administra corect terapia și de a face monitorizarea corespunzătoare a pacientului, în vederea evaluării eficienței și siguranței tratamentului.

La evaluările de control vor fi completate cu date suplimentare rubricile corespunzătoare privind evoluția bolii, terapia administrată, eventualele reacții adverse și co-morbidități.

Se consideră implicită semnarea oricăror reacții adverse semnificative, precum și efectuarea unei evaluări finale în cazul întreruperii terapiei (din orice motiv s-ar face aceasta).

După întreruperea terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni., pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, analize medicale, etc) la medicul curant semnat al fișei pentru eventuala solicitare a acestuia de către Comisie.



Anexa 2 (continuare)

FIȘA DE EVALUARE ULTERIOARA A PACIENȚILOR CU PSO ÎN VEDEREA TRATAMENTULUI CU AGENTI BIOLOGICI

**DATE GENERALE**

Nume, prenume: ..... Sex: Feminin ☐

Masculin ☐

Data nașterii (zi/lună/an):   .   .     CNP:

Adresa

corespondență/telefon: .....

.

.....

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA ☐ NU ☐ anexați un exemplar DA ☐ NU ☐

Nume medic de familie + adresă

corespondență : .....

.....

**I. Co-morbidități:**

A prezentat pacientul următoarele boli

(bifați varianta corespunzătoare **la fiecare rubrică**, dacă răspunsul este **DA**, furnizați **detalii**):

	DA	NU	Data dg. (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute – descrieți				
Infecții recidivante/persistente – descrieți				
TBC – dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice				
HTA				
Boala ischemică coronariană/IM				
ICC				
Tromboflebită profundă				
AVC				
Epilepsie				

Boli demielinizante				
Astm bronșic				
BPOC				
Ulcer gastro-duodenal				
Boli hepatice – descrieți				
Boli renale – descrieți				
Diabet zaharat - tratament cu: dieta <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>				
Ulcere trofice				
Afecțiuni sanguine – descrieți				
Reacții (boli) alergice – descrieți: - locale - generale				
Reacții postperfuzionale – descrieți				
Afecțiuni cutanate – descrieți				
Neoplasme – descrieți localizarea				
Spitalizări				
Intervenții chirurgicale				

Alte boli semnificative				

## II. DIAGNOSTICUL + ISTORICUL PSO

Diagnostic cert de PSO (anul) □ □ □ □ , .....	Data debutului (anul) □ □ □ □ , .....
--	--

Bifați și luna în cazul unui diagnostic/debut sub 1 an.

## IV. TERAPII STANDARD URMATE ANTERIOR

(În cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Obs. (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență, etc)

\* termenul de „reacții adverse” se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

## IV. TERAPII STANDARD SISTEMICE ACTUALE:

	Doza actuală	Din data de	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DA NU
2. În caz de <b>intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale)</b> la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.			Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză de terapie standard <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DA NU

## V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE ALE PSO

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Obs. (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență, etc)


## VI. EVALUARE CLINICĂ

Data (zi, lună, an):   .   .

Scor **PASI**:

Scor **DLQI**:

Greutate (kg) :    kg

Talie (cm):

## VIII. EVALUARE PARACLINICĂ

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hb			
Nr. leucocite			
Formulă leucocitară			
Trombocite			
Creatinină			
TGO			
TGP			
Ex. sumar urină			
IDR la PPD (numai la inițierea terapiei sau la nevoie)			
Rgrafie pulmonara (numai la inițierea terapiei sau la nevoie)			
Alte date de laborator semnificative			

Precizați în cazul administrării subcutanate (pentru efalizumab sau etanercept, se notează regimul terapeutic, doza, interval adm): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Precizați în cazul administrării în perfuzie (pentru infliximab) :

Tratamentul se face conform schemei clasice (0,2, 6 și apoi la fiecare 8 săptămâni) DA ☐

NU ☐ - descrieți: .....

Data PEV (zi, lună, an)						
Doza (nr. flacoane)						
Data PEV (zi, lună, an)						
Doza (nr. flacoane)						
Data PEV (zi, lună, an)						
Doza (nr. flacoane)						

Reacții adverse legate de terapia PSO (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin reacție adversă se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: dg., descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

Medic curant (dermatolog)

(Nume, locul de muncă, adresă corespondență, număr telefon, și fax) .....

.....

Data:

**NOTĂ:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Fișele incomplete nu vor fi analizate.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni și apoi în principiu la fiecare 6 luni (sau mai des la solicitarea Comisiei). Odată cu propunerea de inițiere a terapiei, medicul curant semnat al fișei își asumă responsabilitatea privind corectitudinea datelor furnizate și acceptă să prezinte (la cererea Comisiei) documente medicale care să le justifice, de asemenea acceptă și obligația de a administra corect terapia și de a face monitorizarea corespunzătoare a pacientului, în vederea evaluării eficienței și siguranței tratamentului.

La evaluările de control vor fi completate cu date suplimentare rubricile corespunzătoare privind evoluția bolii, terapia administrată, eventualele reacții adverse și co-morbidități.

Se consideră implicită semnalarea oricăror reacții adverse semnificative, precum și efectuarea unei evaluări finale în cazul întreruperii terapiei (din orice motiv s-ar face aceasta).

După întreruperea terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni,, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, analize medicale, etc) la medicul curant semnat al fișei pentru eventuala solicitare a acestuia de către Comisie.

## **Protocol terapeutic pentru colagenozele majore (lupus eritematos sistemic, sclerodermie sistemică, dermato/polimiozite, vasculite sistemice)**

### **Principii Generale:**

- boli inflamatorii cronice cu afectare multisistemică;
- tratamentul cuprinde măsuri generale și terapie patogenică adaptată gravității bolii;
- opțiunea terapeutică este dictată de afectarea viscerală care va fi evaluată separat pentru fiecare dintre

### **Mijloace medicamentoase în funcție de tabloul clinic:**

#### **A. Afectarea cutanată:**

- cortizonic topic sau intralezional;
- corticosteroizi oral cu timp de înjumătățire mediu (prednisone, metilprednisolon, triamcinolon) 0,5mg/kg/zi prednison sau echivalenți
- antimalarice: Hidroxiclorochină (Plaquenil) 400-600mg/zi, scăzând ulterior doza la jumătate;
- Dapsona 100-200mg/zi pentru leziuni buloase, profunde; forme rezistente
- Thalidomida 100-300mg/zi pentru afectarea cutanată refractară.

#### **B. Afectarea articulară:**

- AINS prima intenție terapeutică, de evitat inhibitorii specifici COX-2 la pacienții cu sindrom antifosfolipidic secundar;
- antimalarice: Hidroxiclorochină (Plaquenil) 200mg/zi;
- corticosteroizi oral cu timp de înjumătățire mediu (prednisone, metilprednisolon, triamcinolon) 0,5mg/kg/zi prednison sau echivalenți în afectarea articulară însoțită de febră.
- Methotrexate 15-20 mg/sapt pentru afectarea articulară refractară la antimalarice și care necesită doze mari și susținute de cortizon.

#### **C. Afectarea Renală, a Sistemului Nervos Central, Afectarea pulmonară și alte afectări amenințatoare de viață**

- corticoterapie orală (glucocorticoizi cu T<sub>1/2</sub> mediu)\_doze mari 1-2mg/kg/zi 4-6 săptămâni cu scăderea ulterioară a dozelor cu 10% săptămânal sau
- metilprednisolon în puls-terapie 1g/zi pev 3 zile consecutive, urmată de terapie orală;
- terapie imunosupresoare: afectare renală sau nervoasă severă, rezistență la cortizonice, corticodependență, permite reducerea dozei de cortizon la 0,5 mg/kg/zi;
  - ✓ \*\*Ciclofosfamida:
    - oral zilnic 1,5-2,5 mg/kg/zi sau
    - puls – terapie 10-15 mg/kg/zi repetat lunar timp de 6 luni, apoi la fiecare 2 luni pentru 3 administrări, apoi la fiecare 3 luni pentru 4 doze (permite evitarea recidivelor),
    - hidratare adecvată, agenți uroprotectori (Mesna),
    - urmărirea efectelor secundare: toxicitate medulară (hemograma), cistită hemoragică, intoleranță digestivă, alopecie, fibroză pulmonară.
  - ✓ \*\*Azathioprina(Imuran):
    - administrată “de novo” sau mai ales după Ciclofosfamidă ca terapie de întreținere
    - doza de 1-2,5 mg/kg/zi,
    - mai puține efecte secundare;

- ✓ Ciclosporina:
  - în special pentru nefrita membranoasă, cu necesar mare de corticosteroizi
  - efecte adverse hipertensiune arterială, nefrotoxicitate, parestezii;
- ✓ Alte imunosopresoare:
  - Micofenolat mofetil – eficacitate comparabila cu ciclofosfamida, dar toxicitate inferioara acesteia la pacienti care nu pot urma terapia cu ciclofosfamida datorita intolerantei
  - Methotrexat: pentru afectarea articulară, cutanata sau afectare viscerală (pulmonara, pericardica, cardiaca cu forme uşoare de boală (NU afectare organică severă).
  - Leflunomide 20mg/zi in afectarea articulara refractara

D. Afectarea viscerală de tipul serozitei( pleurezie, pericardită, peritonită ), vasculită, pneumonită acută, miozită, anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie autoimună etc.:

- corticoterapie orală doze medii-mari 0,5-1mg/kg/zi, cu reducerea ulterioară a dozelor,
- metilprednisolon în puls-terapie 1g/zi pev 3 zile consecutive, urmată de terapie orală
- Azathioprina( Imuran) pentru efect “economizator” de cortizon
  - administrată “ de novo” sau după sau asociat corticoterapiei, de intretinere
  - doza de 1-2,5 mg/kg/zi,

E. Trombocitopenia autoimună severă(<30000/mm<sup>3</sup>):

- corticoterapie,
- Danazol (400-800mg/zi)
- imunosupresoare: Azathioprină 1-2,5 mg/kg/zi, Ciclosporina
- Imunoglobuline intravenous 400mg/kg/zi 5 zile consecutive ( eficiență și în nefrita lupică).

F. Terapii adjuvante:

- hormonală: Danazol, Dehydroepiandrosteron, Tamoxifen, Bromocriptină;
- anticoagulantă: în sindromul antifosfolipidic secundar - anticoagulante orale cu mentinerea unui I.N.R. 2-3;
- prevenirea osteoporozei: calciu 1000 mg/zi, vitamina D 800UI/zi, bisfosfonați dacă doza de cortizon > 10-20 mg/zi minim 3 luni;
- controlul T. A. ( țintă 130/80), limitarea proteinuriei ( Inhibitori de Enzimă de Conversie);
- prevenirea aterosclerozei: statine.

**COMISIA DE REUMATOLOGIE a MSP**

## DCI: TEMOZOLOMIDUM

### I. Definitia afectiuni

- glioblastom multiform nou diagnosticat
- gliome maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive

### II. Stadializarea afectiunii

- gliome maligne, grad III si IV (clasificare WHO)

### III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)

- glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapia (RT) și ulterior ca monoterapie: adulti
- gliome maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard: adulti si copii peste 3 ani

### IV. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

1. **Glioblastom multiform nou diagnosticat: Adulti:** în asociere cu radioterapia (RT) și ulterior ca monoterapie:

- 75 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, zilnic, timp de 42 zile (până la 49 zile) **concomitent** cu radioterapia focală; 4 săptămâni pauza, urmată de **monoterapie** cu Temodal, 6 cicluri de tratament: Ciclul unu: 150 mg/m<sup>2</sup>/zi, 5 zile, apoi 23 zile fără tratament; Ciclurile 2 – 6: se crește doza la 200mg/m<sup>2</sup> dacă toxicitatea non-hematologică CTC pentru Ciclul 1 este de Grad ≤ 2 (excepând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l și număr de trombocite ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l.

#### 2. Gliome maligne recurente sau progresive:

**Adulți:** Un ciclu de tratament = 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, doza este de **200 mg/m<sup>2</sup>/zi** în primele 5 zile urmat de 23 zile pauză. La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de **150 mg/m<sup>2</sup>/ zi**, și este crescută la **200 mg/m<sup>2</sup>/zi** în cel de-al doilea ciclu, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (NAN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l și număr de trombocite ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l). **Copii:** La pacienții în vârstă de 3 ani sau mai mult, un ciclu de tratament are 28 zile. Temodal se administrează oral în doză de **200 mg/m<sup>2</sup>/zi**, în primele 5 zile ale ciclului urmat de 23 zile de întrerupere a tratamentului. Pacienților copii care au primit anterior chimioterapie, li se va administra o doză inițială de **150 mg/m<sup>2</sup>/zi** 5 zile, urmând ca doza să fie crescută la **200 mg/m<sup>2</sup>/zi** 5 zile, în cursul ciclului următor, dacă nu apar manifestări toxice hematologice.

### V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)

Înainte fiecărui ciclu de tratament, trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator: NAN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l și număr de trombocite ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l. În Ziua 22 trebuie să se efectueze o numărătoare completă a celulelor sanguine (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal, până în momentul în care NAN depășește 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, iar numărul de trombocite depășește 100 x 10<sup>9</sup>/l. Dacă NAN scade < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l sau numărul de trombocite este < 50 x 10<sup>9</sup>/l, în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu doza trebuie să fie redusă cu un nivel. Nivelurile dozelor sunt 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> (nivel 0) și 200 mg/m<sup>2</sup> (nivel 1). Doza minimă recomandată este de 100 mg/m<sup>2</sup> (nivel -1)



## **VI. Criterii de excludere din tratament :**

### **- Reactii adverse**

Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat: intreruperea definitivă a administrării de temozolomidă pe durata fazei **concomitente** de radioterapie și temozolomidă: NAN <  $0,5 \times 10^9/l$ ; Număr de trombocite <  $10 \times 10^9/l$ ; toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) de grad 3 sau 4.

Intreruperea definitivă a administrării Temodal pe durata fazei de **monoterapie**, tratamentul trebuie întrerupt dacă:

-nivelul de reducere a dozei de  $100 \text{ mg/m}^2$  (nivel -1), determină toxicitate (neutropenie, trombocitopenie)

- reapare acelasi grad 3 de toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) dupa reducerea dozei

- toxicitate non-hematologică CTC de grad 4

**- Co-morbiditati** NA

**- Non-responder** NA

**- Non-compliant** NA

**- Reluare tratament (conditii) – doar pentru afectiunile in care exista prescriere pe o durata de timp limitata** NA

I. **Prescriptori** – Medici specialisti oncologie medicala

## DCI: PEMETREXEDUM

### I. Definiția afecțiunii: Mezoteliom pleural malign

PEMETREXED în asociere cu cisplatină este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

### II. Stadializarea afecțiunii: mezoteliom pleural malign nerezecabil

### III. Criterii de includere:

- Mezoteliom Pleural Malign documentat citologic/ histopatologic, nerezecabil
- la care nu s-a administrat anterior chimioterapie
- vârsta >18 ani

### IV. Tratament și mod de administrare

- Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin, tratament de prima linie
- Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m<sup>2</sup> (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.
- Doza recomandată de cisplatin este 75 mg/m<sup>2</sup>, perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

### V. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

### VI. Monitorizarea tratamentului:

- Înainte de fiecare administrare a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărătoarea trombocitelor., se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.
- Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele trebuie să fie  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>.
- Clearance-ul creatininei trebuie să fie  $\geq 45$  ml/min.
- Bilirubina totală trebuie să fie  $\leq 1,5$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie  $\leq 3$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT  $\leq 5$  ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de trei luni, în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

### VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală

### **I. Definiția afecțiunii: Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.**

PEMETREXED în asociere cu cisplatină este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

### **II. Stadializarea afecțiunii: NSCLC avansat sau metastatic**

### **III. Criterii de includere:**

- NSCLC documentat citologic/ histopatologic ca fiind non - scuamos
- la care nu s-a administrat anterior chimioterapie
- vârsta >18 ani

### **IV. Tratament și mod de administrare**

- Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin, tratament de primă linie
- Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m<sup>2</sup> (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.
- Doza recomandată de cisplatin este 75 mg/m<sup>2</sup>, perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

### **V. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

### **VI. Monitorizarea tratamentului:**

- Înainte de fiecare administrare a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărătoarea trombocitelor., se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.
- Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele trebuie să fie  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>.
- Clearance-ul creatininei trebuie să fie  $\geq 45$  ml/min.
- Bilirubina totală trebuie să fie  $\leq 1,5$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie  $\leq 3$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT  $\leq 5$  ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de trei luni, în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

### **VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală**

### **I. Definiția afecțiunii: Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.**

PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

### **II. Stadializarea afecțiunii: NSCLC avansat sau metastatic recidivat**

### **III. Criterii de includere:**

- NSCLC documentat citologic/ histopatologic ca non-scuamos
- la care s-a administrat anterior o linie de chimioterapie
- vârsta >18 ani

### **IV. Tratament și mod de administrare**

- Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin, tratament de prima linie
- Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m<sup>2</sup> (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.
- Doza recomandată de cisplatin este 75 mg/m<sup>2</sup>, perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

### **V. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

### **VI. Monitorizarea tratamentului:**

- Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărătoarea trombocitelor., se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.
- Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele trebuie să fie  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>.
- Clearance-ul creatininei trebuie să fie  $\geq 45$  ml/min.
- Bilirubina totală trebuie să fie  $\leq 1,5$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie  $\leq 3$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT  $\leq 5$  ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de trei luni, în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

### **VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală**

## DCI:FLUDARABINUM

### I. Definiția afecțiunii

Leucemia limfatică cronică cu celule B este o boală primitivă a țesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă și acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetente.

Prevalența bolii este de aproximativ 70.000 cu circa 10.000 noi cazuri pe an<sup>2</sup>. Până de curând rapoartele estimau la numai 10-15% procentul de pacienți afectați cu vârsta sub 50 de ani<sup>3</sup> în timp ce ultimele statistici prezentată ESMO arată o creștere îngrijorătoare a raportului de pacienți tineri afectați, cu aproape o treime din pacienții cu LLC-B având vârsta de sub 55 ani<sup>1</sup>.

### II. Stadializarea afecțiunii

Supraviețuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 și > 10 ani în funcție de stadiul inițial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet și Rai (tabel 1):

Tabel 1. Stadializare și prognostic LLC

		Frecvență (%)	Supraviețuire medie
Stadializare Binet:			
A		63	> 10 ani
B		30	5 ani
C		7	1,53 ani
Stadializare Rai:			
0	Scăzut	30	> 10 ani
I	Intermediar	60	7 ani
II			
III	Înalt	10	1,5 ani
IV			

### III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)

Fludara® este utilizată, în monoterapie sau asociere, pentru:

- tratamentul inițial al LLC sau
- la pacienții cu LLC care nu a răspuns sau care a progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puțin un agent alkilant.
- tratamentul limfoamelor non-Hodgkin de grad inferior (Lg-NHL).

- tratamentul leucemiei acute mieloblastice, alături de G-CSF, Citarabine, Prednisolon, Idarubicin (protocol FLAG).
- **Tratamentul de primă linie:**
  - **LLC (Leucemia limfocitară cronică):**
    - În monoterapie sau combinații cu ciclofosfamidă
    - Pentru obținerea unor rate de remisie înalte și de calitate superioară la combinația FC (Fludara + Ciclofosfamidă) se poate asocia un anticorp monoclonal (Alemtuzumab)
    - La pacienții cu comorbidități care pot limita opțiunile terapeutice (particular, insuficiența renală) se poate administra Fludarabină în doză redusă
  - **LNH-Ig (Limfoame non-Hodgkin indolente):**
    - În majoritatea cazurilor, terapie combinată: FC, FM, FCM
    - În combinații cu Rituximab (RFCM) la pacienții cu LNH-Ig stadiile III-IV, pentru obținerea remisiunii complete și a unei lungi perioade fără progresia bolii
  - **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

#### **Tratamentul de a doua linie:**

- **LLC:**
  - Se poate repeta tratamentul inițial la pacienții care au recăzut după > 12 luni de la terapia anterioară
  - La pacienții refractari sau care recad după terapii care conțin Fludarabină se recomandă combinații care conțin Fludarabină (FC, FCM) ± anticorpi monoclonali (FA)
- **LNH-Ig:**
  - La pacienții cu NHL-Ig care nu au răspuns, sau care au progresat în timpul sau după administrarea schemei terapeutice standard cu cel puțin un agent alkilant.
- **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

#### IV. **Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Conform rezumatului caracteristicilor produsului, doza recomandată este de:

- 25 mg/m<sup>2</sup> administrată iv, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- 40 mg/m<sup>2</sup> administrată oral, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- În condiții speciale (regimuri terapeutice combinate sau comorbidități severe), Fludara® poate fi utilizată în doză redusă.
- Pentru pacienții cu LLC de obicei cel mai bun răspuns terapeutic se obține, de regulă, după **6 cicluri** de tratament.
- Pentru pacienții cu LNH-Ig, Fludara® se administrează până la obținerea răspunsului terapeutic adecvat (remisiune completă sau parțială). După obținerea răspunsului terapeutic adecvat, trebuie luate în considerare încă două cicluri de tratament. În studiile clinice, majoritatea pacienților au primit **8 cicluri** de tratament.

#### V. **Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

- Examen clinic (limfadenopatie, hepato-splenomegalie)

Evaluarea răspunsului include:

- Hemoleucograma
- Radiografie toracică și ecografie abdominală sau CT
- Biopsie medulară (numai la pacienții cu remisiune completă hematologică)<sup>1</sup>.

#### VI. **Criterii de excludere din tratament :**

- **Reactii adverse:**

i. hipersensibilitate la fludarabină sau la oricare din excipienții produsului

- **Co-morbiditati**

i. la pacienți cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei < 30 ml/min

ii. anemie hemolitică decompensată

- **Non-responder**

i. Progresia bolii

## **VII. Reluare tratament (condiții)**

- Monoterapie sau asociere la pacienții care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior cu excepția pacienților:
  - la care durata răspunsului după terapia cu fludarabină este mai mică de 6 luni sau
  - la care terapia cu fludarabină reprezintă o contraindicație (se utilizează terapia pe bază de alemtuzumab).

## **VIII. Prescriptori**

### **Medici specialiști:**

- Hematologie
- Oncologie medicală

### **Bibliografie:**

1. Eichorts B, Hallek M. et al, *Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, 2008*
2. *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up; M. Drezling On behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Annals of Oncology 19 (Supplement 2), 2008*
3. Hein T. *CLL epidemiological data. European key countries. Schering AG Berlin, 2001*
4. *AML 15 Trial Protocol - Version 3: January 2005*



## DCI: DOCETAXELUM

### I. Definitia afectiunii

#### Cancer mamar

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu doxorubicină și ciclofosfamidă, pentru tratamentul adjuvant al pacientelor cu cancer mamar operabil, cu ganglioni pozitivi.

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu doxorubicină, pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, care nu au primit anterior tratament citotoxic pentru această afecțiune.

DOCETAXELUM este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul tratamentului citotoxic. Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus o antraciclină sau un agent alchilant.

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu trastuzumab, pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 și care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu capecitabină, pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei citotoxice. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină.

### II. Stadializarea afectiunii: cancer mamar operat cu ganglioni pozitivi sau local-avansat sau metastatic

### III. Criterii de includere : cancer mamar operat cu ganglioni pozitivi, local-avansat sau metastatic

### IV. Tratament

Pentru tratamentul adjuvant al cancerului mamar operabil, cu interesare ganglionară, doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> administrat la o oră după administrarea de doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> și ciclofosfamidă 500 mg/m<sup>2</sup> o dată la 3 săptămâni, timp de 6 cicluri.

Pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, doza recomandată de docetaxel în monoterapie este de 100 mg/m<sup>2</sup>. Pentru tratamentul de primă linie, docetaxelul în doză de 75 mg/m<sup>2</sup> se asociază cu doxorubicină (50 mg/m<sup>2</sup>).

Doza de docetaxel recomandată în asociere cu trastuzumab este de 100 mg/m<sup>2</sup> o dată la trei săptămâni, cu trastuzumab administrat săptămânal. În studiul pivot, perfuzia inițială de docetaxel a început în ziua imediat următoare primei doze de trastuzumab. Dozele următoare de docetaxel au fost administrate imediat după terminarea perfuziei cu trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată.

În asociere cu capecitabină, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> o dată la trei săptămâni și capecitabină în doză de 1250 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi (în interval de 30 de minute după masă) timp de 2 săptămâni, urmate de 1 săptămână pauză.

#### Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

##### Aspecte generale

Docetaxelul trebuie administrat când numărul neutrofilelor este  $\geq 1500 /\text{mm}^3$ . La pacienții care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile  $< 500 /\text{mm}^3$  timp de mai mult de o săptămână, reacții cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la 100 mg/m<sup>2</sup> la 75 mg/m<sup>2</sup> și/sau de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de 60 mg/m<sup>2</sup>, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

În studiul pivot, pacientelor care au primit tratament adjuvant pentru cancer mamar și care au avut neutropenie complicată (inclusiv neutropenie prelungită, neutropenie febrilă sau infecție), li s-a recomandat administrarea de G-CSF pentru a asigura profilaxia (de exemplu, în zilele 4 până la 11) pe parcursul tuturor ciclurilor următoare. La pacientele care continuă să aibă această reacție, trebuie să se continue administrarea de G-CSF, iar doza de docetaxel trebuie redusă la 60 mg/m<sup>2</sup>.

Cu toate acestea, în practica clinică, neutropenia poate să apară mai devreme. Prin urmare, utilizarea G-CSF trebuie luată în considerare în funcție de riscul de neutropenie al pacientului și de recomandările curente. La pacientele care au stomatită de gradul 3 sau 4, trebuie redusă doza de docetaxel la 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile  $< 1500 /\text{mm}^3$ .

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora.

#### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate): RR, DFS, Supravietuire globala**

#### **VI. Reluare tratament :tratamentul cu Docetaxelum se poate relua la pacientele care au raspuns initial la tratament si care prezinta reluare de evolutie dupa un interval mai mare de 6 luni de la incheierea tratamentului.**

## VII. **Prescriptori: medici specialisti oncologie medicala**

### I. **Definitia afectiunii**

#### Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

DOCETAXELUM este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei.

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

II. **Stadializarea afectiunii:** Cancer pulmonar non-microcelular, avansat loco-regional sau metastatic

III. **Criterii de includere :** Cancer pulmonar non-microcelular, avansat loco-regional sau metastatic

### IV. **Tratament**

La pacienții cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, netratați anterior cu chimioterapie, regimul de dozaj recomandat este docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, urmat imediat de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> timp de 30-60 minute. Pentru tratamentul după eșec al chimioterapiei anterioare cu compuși de platină, doza recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> în monoterapie.

#### Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

La pacienții cărora li se stabilește doza inițială de docetaxel de 75 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu cisplatină și a căror valoare minimă a numărului de trombocite în timpul ciclului anterior de tratament este de < 25000 /mm<sup>3</sup>, la pacienții care au avut neutropenie febrilă sau la pacienții cu fenomene toxice non-hematologice grave, doza de docetaxel în ciclurile următoare trebuie redusă la 65 mg/m<sup>2</sup>.

#### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500 /mm<sup>3</sup>.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora.

V. **Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate):**  
**RR, DFS, Supravietuire globala**

- VI. Reluare tratament :tratamentul cu Docetaxelum se poate relua la pacientii care au raspuns initial la tratament, si care prezinta reluare de evolutie dupa un interval mai mare de 6 luni de la incheierea tratamentului.**

**Prescriptori: medici specialisti oncologie medicala**

**I. Definitia afectiunii**

Adenocarcinom gastric

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastroesofagiene, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

- II. Stadializarea afectiunii: cancer gastric metastazat**

- III. Criterii de includere :** adenocarcinom gastric metastazat, netratat anterior cu chimioterapie

**IV. Tratament**

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie cu durată de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie cu durată de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> pe zi, administrat în perfuzie continuă cu durată de 24 ore, timp de 5 zile, începând de la sfârșitul perfuziei cu cisplatină. Tratamentul se repetă o dată la trei săptămâni. Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată pentru administrarea cisplatinei. Trebuie să se utilizeze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de hemotoxicitate .

**Ajustarea dozelor în timpul tratamentului**

Dacă în pofida utilizării de G-CSF survine un episod de neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m<sup>2</sup>. În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienții nu trebuie rețrați cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare > 1500 /mm<sup>3</sup>, iar plachetele la o valoare > 100000 /mm<sup>3</sup>. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

Modificările de doză recomandate în caz de fenomene toxice la pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitate	Ajustarea dozei
Diaree de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%.

	Al doilea episod: se reduce apoi doza de docetaxel cu 20%.
Diaree de grad 4	Primul episod: se reduc dozele de docetaxel și 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă a tratamentului.
Stomatită/mucozită de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al treilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.
Stomatită/mucozită de grad 4	Primul episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al doilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.

În studiul clinic pivot la pacienții care au prezentat neutropenie complicată (incluzând neutropenie prelungită, neutropenie febrilă sau infecție), s-a recomandat să se utilizeze G-CSF pentru a furniza o acoperire profilactică (de exemplu ziua 6-15) în toate ciclurile următoare.

### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500 /mm<sup>3</sup>.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora.

- V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate):  
RR, DFS, Supravietuire globala**
- VI. Reluare tratament :Tratamentul se administreaza pana la progresia bolii  
si/sau toxicitate necontrolabila**
- VII. Prescriptori: medici specialisti oncologie medicala**

## **I. Definitia afectiunii**

### Cancer al capului și gâtului

DOCETAXELUM în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil este indicat pentru tratament de inducție la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase, al capului și gâtului, avansat local.

## **II. Stadializarea afectiunii: carcinom scuamos local-avansat**

## **III. Criterii de includere : carcinom scuamos local-avansat, netratat anterior**

## **IV. Tratament**

Pacienții trebuie să primească premedicație cu antiemetice și hidratare adecvată (înainte și după administrarea de cisplatină). Profilactic, poate fi utilizat G-CSF pentru a diminua riscul toxicității hematologice. Toți pacienții din brațul cu docetaxel al studiilor TAX 323 și TAX 324 au primit antibioterapie profilactică.

- **Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie**  
Pentru tratamentul de inducție al carcinomului cu celule scuamoase, avansat local, inoperabil, al capului și gâtului (CCSCG), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie cu durată de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> timp de 1 oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil în perfuzie continuă cu 750 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de cinci zile. Acest regim terapeutic se administrează la fiecare 3 săptămâni, timp de 4 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să urmeze radioterapie.
- **Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie**  
Pentru tratamentul de inducție la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local (tehnic nerezecabil, tratament chirurgical puțin probabil și ținând păstrarea organului), al capului și gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> și zi, de perfuzie intravenoasă continuă din ziua 1 până în ziua 4. Această schemă terapeutică se administrează la fiecare 3 săptămâni timp de 3 cicluri. După chimioterapie, pacienții trebuie să primească chimioradioterapie.

### Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Dacă în pofida utilizării de G-CSF survine un episod de neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/m<sup>2</sup>. În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienții nu trebuie rețrați cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare > 1500 /mm<sup>3</sup>, iar plachetele la o

valoare  $> 100000 /\text{mm}^3$ . Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

Modificările de doză recomandate în caz de fenomene toxice la pacienții tratați cu docetaxel în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitate	Ajustarea dozei
Diaree de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: se reduce apoi doza de docetaxel cu 20%.
Diaree de grad 4	Primul episod: se reduc dozele de docetaxel și 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă a tratamentului.
Stomatită/mucozită de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al treilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.
Stomatită/mucozită de grad 4	Primul episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al doilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.

### Contraindicații

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile  $< 1500 /\text{mm}^3$ .

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date .

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate):  
RR, DFS, Supravietuire globala**

**VI. Reluare tratament :NA**

## **VII. Prescriptori: medici specialisti oncologie medicala**

### **I. Definitia afectiunii**

#### Cancer de prostată

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastazat, hormono-rezistent.

### **II. Stadializarea afectiunii: cancer de prostata metastazat**

### **III. Criterii de includere : cancer de prostata metastazat, rezistent la hormonoterapie**

### **IV. Tratament**

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup>. Se administrează continuu prednison sau prednisolon 5 mg de două ori pe zi, pe cale orală

#### Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Docetaxelul trebuie administrat când numărul neutrofilelor este  $\geq 1500 /\text{mm}^3$ . La pacienții care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile  $< 500 /\text{mm}^3$  timp de mai mult de o săptămână, reacții cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la 100 mg/m<sup>2</sup> la 75 mg/m<sup>2</sup> și/sau de la 75 la 60 mg/m<sup>2</sup>. Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacții la doza de 60 mg/m<sup>2</sup>, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

#### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienți.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienții care au anterior inițierii tratamentului un număr de neutrofile  $< 1500 /\text{mm}^3$ .

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date .

Când sunt utilizate și alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicațiile acestora.

### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate): RR, DFS, Supravietuire globala**



- VI. Reluare tratament :Tratamentul se administreaza pana la progresia bolii si/sau toxicitate necontrolabila**
- VII. Prescriptori: medici specialisti oncologie medicala**

## DCI: INTERFERONUM ALFA 2A

### I. Definitia afectiunii

#### Leucemia cu celule păroase

### II. Stadializarea afectiunii

Leucemie cu celule paroase

### III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici,etc)

Leucemia cu celule paroase.

### IV. Tratament ( doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

*Tratament inițial.* 3 milioane U.I. zilnic, administrate subcutanat, timp de 16 - 24 săptămâni. În cazul apariției intoleranței, fie se reduce doza zilnică la 1,5 milioane U.I., fie se injectează 3 milioane U.I. de trei ori pe săptămână, fie se reduc atât doza cât și frecvența administrării. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).

*Tratament de întreținere.* 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână injectate subcutanat. În caz de intoleranță, se va reduce doza la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.

*Durata tratamentului.* Tratamentul trebuie efectuat aproximativ șase luni, după care medicul va aprecia dacă pacientul a răspuns favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situație în care tratamentul se întrerupe. Unii pacienți au fost tratați până la 20 de luni, fără întrerupere. Durata optimă de tratament cu Roferon-A, în cazul leucemiei cu celule păroase, nu a fost încă determinată.

### V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

### VI. Criterii de excludere din tratament:

- hipersensibilitate în antecedente la interferon alfa-2a recombinant sau la oricare dintre componentele preparatului;
- afectare severă cardiacă sau boli cardiace în antecedente; nu au fost observate efecte cardiotoxice directe, dar există probabilitatea ca anumite simptome acute, (de exemplu febră, frisoane), asociate în mod frecvent administrării de Roferon-A, să exacerbeze afecțiuni cardiace preexistente;
- disfuncție severă renală, hepatică sau a măduvei hematopoietice;
- epilepsie și/sau alte disfuncții ale sistemului nervos central;
- hepatită cronică decompensată sau ciroză hepatică severă;
- hepatită cronică care este sau a fost tratată recent cu agenți imunosupresori, cu excepția tratamentului de scurtă durată cu glucocorticoizi;

- leucemie mieloidă cronică la bolnavi, la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

#### **- Reactii adverse**

Majoritatea pacienților au prezentat simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralгии și transpirație. Aceste efecte adverse acute pot fi de obicei reduse sau eliminate prin administrarea simultană de paracetamol și tind să se diminueze la continuarea terapiei sau la reducerea dozei. Uneori, continuarea tratamentului poate fi însoțită de slăbiciune, stare de oboseală.

Aproximativ două treimi din bolnavii canceroși au acuzat anorexie, iar o jumătate, greață. Voma, tulburările de gust, senzația de uscăciune a gurii, scăderea în greutate, diareea și durerile abdominale de intensitate mică sau moderată; mai rar au fost semnalate: constipație, flatulență; ocazional s-a produs pirozis, activarea ulcerului și hemoragii gastrointestinale minore.

Amețeală, vertij, tulburări de vedere, scăderi ale funcției cerebrale, tulburări de memorie, depresie, somnolență, confuzie mentală, nervozitate și tulburări de somn. Alte complicații neobișnuite constau în: tendința la suicid, somnolența puternică, convulsiile, coma, accidente cerebrovasculare, impotența tranzitorie, retinopatia ischemică.

**-Non-responder NA**

**-Non-compliant NA**

### **VII. Reluare tratament (conditii) –NA**

### **VIII. Prescriptori – Medici Hematologi,Oncologi**

---

#### **I. Definitia afectiunii**

#### **Sarcom Kaposi asociat cu SIDA**

#### **II. Stadializarea afectiunii**

Interferon A este indicat pentru tratamentul pacientilor cu sarcom Kaposi asociat cu SIDA, cu  $CD4 > 250/mm^3$ .

#### **III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici,etc)**

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

#### **IV. Tratament ( doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

*Tratament inițial.* La pacienți de 18 ani sau mai mult, Roferon-A se administrează subcutanat, în doză crescută gradat până la cel puțin 18 milioane U.I. zilnic sau, dacă este posibil, 36 milioane U.I. zilnic, timp de 10-12 săptămâni, conform schemei următoare:

zilele 1 - 3:	3 milioane U.I./zi
zilele 4 - 6:	9 milioane U.I./zi

zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi și, dacă este tolerată, trebuie crescută la:  
zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi.

*Tratament de întreținere.* Roferon-A se injectează subcutanat, de trei ori pe săptămână, în doză maximă de întreținere tolerată de pacient, fără a se depăși 36 milioane U.I..

Pacienții cu sarcom Kaposi și SIDA tratați cu 3 milioane U.I. Roferon-A zilnic au răspuns mai slab decât cei tratați cu dozele recomandate.

*Durata tratamentului.* Pentru evaluarea răspunsului la tratament trebuie urmărită evoluția leziunilor. Tratamentul trebuie efectuat minimum 10 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea la cei cu răspuns favorabil, sau întreruperea la cei care nu au răspuns la tratament. Răspunsul favorabil se evidențiază obișnuit după aproximativ 3 luni de tratament. Unii pacienți au fost tratați timp de 20 de luni fără întrerupere. La cei cu răspuns favorabil la tratament, trebuie continuată administrarea cel puțin până când tumora nu mai poate fi decelabilă.

Durata optimă de tratament cu Roferon-A a sarcomului Kaposi asociat SIDA nu a fost încă determinată.

#### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

Un bun control al infecției virale (incarcatura virala HIV scaduta, CD4 crescut) poate avea ca rezultat evolutia cat mai lenta a sarcomului Kaposi.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament:**

##### **- Reactii adverse**

Simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralгии și transpirație. Scăderea numărului de celule albe.

##### **-Co-morbiditati**

Pacientii co-infecati, cu ciroza avansata, carora li se administreaza HAART( terapie antiretrovirală înaltă), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică și deces. Pacientii cu istoric de insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii în antecedente sau prezente cu Roferon A, necesită o monitorizare atentă. Se recomandă ca pacienților care prezintă tulburări cardiace preexistente să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în cursul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special supraventriculare) răspund de obicei la terapia convențională, dar pot necesita întreruperea tratamentului cu Roferon A.

**-Non-responder NA**

**-Non-compliant NA**

#### **VII. Reluare tratament (conditii) –NA**

#### **VIII. Prescriptori – Medici Hematologi, Oncologi, Infectionist**

---

#### **I. Definitia afectiunii**

##### **Leucemia mieloida cronica**

#### **II. Stadializarea afectiunii**

Roferon a este indicat in tratamentul leucemiei mieloide cronice cu cromozom Philadelphia prezent.

### **III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici,etc)**

Leucemie mieloida cronica cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloida cronica cu translocatie bcr/abl pozitiva.

### **IV. Tratament ( doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

*Schema de tratament.* La pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mult, Roferon-A se injectează subcutanat 8-12 săptămâni, după următoarea schemă:

zilele 1 - 3:	3 milioane U.I./zi
zilele 4 - 6:	6 milioane U.I./zi
zilele 7 - 84:	9 milioane U.I./zi.

*Durata tratamentului.* Pacienții trebuie tratați cel puțin 8săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei ce au răspuns la aceasta sau întreruperea ei în cazul pacienților ai căror parametri hematologici nu s-au modificat. La pacienții cu răspuns favorabil, tratamentul trebuie continuat până la obținerea unei remisiuni hematologice complete, fără a depăși 18 luni.

Toți pacienții cu răspuns hematologic complet trebuie tratați în continuare cu 9 milioane U.I./zi (optimal) sau 9 milioane U.I., de trei ori pe săptămână (minimal), pentru a face cât mai repede posibil remisiunea citogenetică.

Durata optimă de tratament a leucemiei mieloide cronice cu Roferon-A nu a fost încă determinată, deși s-au constatat remisiuni citogenetice la doi ani după începerea tratamentului.

### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.Este recomandata supravegherea periodica neuropsihiatrica a pacientilor. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

### **VI. Criterii de excludere din tratament:**

- leucemie mieloidă cronică la bolnavi la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

#### **- Reactii adverse**

Întrerupere tratament in caz de : afectiuni psihice si ale SNC: depresse, ideatie suicidala severa si persistenta ,tentativa de suicid,reactii de hipersensibilitate acuta( urticarie, angioderm,constrictie brionsica, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.

#### **-Co-morbiditati**

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

**-Non-responder NA**

**-Non-compliant NA**

### **VII. Reluare tratament (conditii) –NA**

### **VIII. Prescriptori – Medici Hematologi, Oncologi**

---

#### **I. Definitia afectiunii**

#### **Limfom cutanat cu celule T**

#### **II. Stadializarea afectiunii**

Limfomului cutanat cu celule T

*Tratament inițial.* În cazul pacienților de 18 ani sau peste această vârstă, doza trebuie crescută gradat, până la 18 milioane U.I. pe zi, pentru o durată totală de tratament de 12 săptămâni, conform schemei următoare:

zilele 1 - 3:	3 milioane U.I./zi
zilele 4 - 6:	9 milioane U.I./zi
zilele 7 - 84:	18 milioane U.I./zi

*Tratament de întreținere.* Roferon-A se administrează de trei ori pe săptămână, în doza maximă tolerată de pacient, fără a depăși 18 milioane U.I..

*Durata tratamentului.* Pacienții trebuie tratați cel puțin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei care au răspuns la aceasta, sau întreruperea ei la cei care ce nu au răspuns.

Durata minimă a terapiei, în cazul pacienților cu răspuns favorabil este de 12 luni (pentru a mări șansele obținerii unui rezultat optim prelungit).

Unii pacienți au fost tratați timp de 40 de luni fără întrerupere. Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Roferon-A în cazul limfomului cutanat cu celule T.

### **III. Criterii de includere (varsta ,sex, parametrii clinico-paraclinici,etc)**

Limfom cutanat cu celule T

### **IV. Tratament ( doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

*Tratament inițial.* În cazul pacienților de 18 ani sau peste această vârstă, doza trebuie crescută gradat, până la 18 milioane U.I. pe zi, pentru o durată totală de tratament de 12 săptămâni, conform schemei următoare:

zilele 1 - 3:	3 milioane U.I./zi
zilele 4 - 6:	9 milioane U.I./zi
zilele 7 - 84:	18 milioane U.I./zi

*Tratament de întreținere.* Roferon-A se administrează de trei ori pe săptămână, în doza maximă tolerată de pacient, fără a depăși 18 milioane U.I..

*Durata tratamentului.* Pacienții trebuie tratați cel puțin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei care au răspuns la aceasta, sau întreruperea ei la cei care ce nu au răspuns.

Durata minimă a terapiei, în cazul pacienților cu răspuns favorabil este de 12 luni (pentru a mări șansele obținerii unui rezultat optim prelungit).

Unii pacienți au fost tratați timp de 40 de luni fără întrerupere. Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Roferon-A în cazul limfomului cutanat cu celule T.

### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

### **VI. Criterii de excludere din tratament:**

#### **- Reacții adverse**

Întrerupere tratament în caz de : afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă ,tentativa de suicid, reacții de hipersensibilitate acută( urticarie, angioderm, constricție bronsică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.

#### **-Co-morbiditati**

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

**-Non-responder NA**

**-Non-compliant NA**

### **VII. Reluare tratament (conditii) –NA**

### **VIII. Prescriptori – Medici Hematologi, Oncologi**

---

#### **I. Definitia afectiunii**

#### **Limfom non-Hodgkinian folicular**

#### **II. Stadializarea afectiunii**

Limfomul non-Hodgkin folicular in stadiu avansat.

#### **III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)**

Limfomul non-Hodgkin folicular.

#### **IV. Tratament ( doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

Roferon-A se administrează concomitent cu tratamentul convențional (de exemplu asociația ciclofosamidă, prednison, vincristină și doxorubicină), în funcție de schema chimioterapică, câte 6 milioane U.I./m<sup>2</sup> injectate subcutanat din ziua 22 până în ziua 26 a fiecărui ciclu de 28 de zile.

#### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A



produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament:**

##### **- Reactii adverse**

Înterupere tratament în caz de : afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă ,tentativa de suicid,reactii de hipersensibilitate acută( urticarie, angioderm,constricție bronsică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.

##### **-Co-morbiditati**

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

**-Non-responder NA**

**-Non-compliant NA**

#### **VII. Reluare tratament (conditii) –NA**

#### **VIII. Prescriptori – Medici Hematologi,Oncologi**

---

##### **I. Definitia afecțiunii**

##### **Carcinom renal avansat**

Tratamentul cu interferon A în asociere cu vinblastina induce o rată a răspunsului de

aproximativ 17-26% determinând o întârziere a progresiei bolii și o prelungire a supraviețuirii la acești pacienți.

##### **II. Stadializarea afecțiunii**

Carcinom renal avansat

##### **III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici,etc)**

Carcinom renal avansat

#### **IV. Tratament ( doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

Schema recomandată de creștere gradată a dozei este:

zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi  
zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi  
zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi  
zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi. (dacă toleranța este bună)

Pacienții care obțin un răspuns complet pot întrerupe tratamentul după trei luni de la stabilizarea remisiunii.

#### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament:**

##### **- Reacții adverse**

Întrerupere tratament în caz de : afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronsică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.

##### **-Co-morbidități**

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

-Non-responder NA  
-Non-compliant NA

## **VII. Reluare tratament (conditii) –NA**

## **VIII. Prescriptori – medici specialisti oncologie medicala**

---

### **I. Definitia afectiunii**

#### **Melanom malign rezecat chirurgical**

Tratamentul adjuvant cu doze scazute de Roferon A, dupa rezectia chirurgicala a melanomului malign prelungeste perioada de remisie a bolii fara metastaze.

### **II. Stadializarea afectiunii**

Melanom malign rezecat chirurgical

### **III. Criterii de includere (varsta ,sex, parametrii clinico-paraclinici,etc)**

Melanom malign rezecat chirurgical

### **IV. Tratament ( doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

Interferon A se administreaza subcutanat in doza de 3 milioane U.I.,de trei ori pe saptamana,timp de 18 luni,incepand la cel mult 6 saptamani dupa interventia chirurgicala. In cazul in care apare intoleranta la tratament doza trebie scaduta la 1,5 milioane U.I. administrata de trei ori pe saptamana.

### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.Este recomandata supravegherea periodica neuropsihiatrica a pacientilor. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

### **VI. Criterii de excludere din tratament:**

#### **- Reactii adverse**

Întrerupere tratament in caz de : afectiuni psihice si ale SNC: depresie, ideatie suicidala severa si persistenta ,tentativa de suicid,reactii de hipersensibilitate acuta( urticarie, angioderm,constrictie brionsica, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.

**-Co-morbiditati**

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

**-Non-responder NA**

**-Non-compliant NA**

**VII. Reluare tratament (conditii) –NA**

**VIII. Prescriptori – medici specialisti oncologie medicala**

## **Criteriile de eligibilitate pentru includerea în tratamentul antiviral și alegerea schemei terapeutice la pacienții cu vârsta 0-18 ani cu hepatită cronică virală**

### **I. Indicațiile tratamentului cu Interferonum**

#### **A. Hepatita cronică virală cu VHB:**

1. Infecție cronică cu VHB:
  - a. minim 6 luni de prezență a AgHBs sau
  - b. 10 săptămâni de prezență a AgHBe pozitiv.
2. Sindrom citolitic: transaminaze crescute sau normale;
3. Histologic: leziuni de hepatită cronică moderat activă sau sever activă (scor Knodell sau Ishack), scor pentru necroinflamație după Ishack  $\geq 4$  și scor pentru fibroză  $\leq 3$ .
4. Prezența replicării virale cu următoarele situații:
  - a. AgHBs prezent și AgHBe prezent, ADN VHB pozitiv  $> 10^5$  copii/ml;
  - b. AgHBs prezent, AgHBe absent, Ac anti-AgHBe prezenți și ADN- VHB pozitiv  $> 10^5$  copii/ml (infecție cu virus mutant);
  - c. AgHBs prezent, ADN-VHB pozitiv  $\geq 10^5$  copii/ml.

#### **B. Hepatita cronică virală cu VHC:**

1. Infecție cronică cu VHC: minim 3 luni de prezență a Ac anti VHC;
2. Sindrom citolitic: transaminaze crescute sau normale;
3. Histologic: leziuni de hepatită cronică moderat activă sau sever activă (scor Knodell sau Ishack), scor pentru necroinflamație după Ishack  $\geq 4$  și scor pentru fibroză  $\leq 3$ .
4. Prezența replicării virale: transaminaze normale/crescute și Ac anti VHC prezenți + ARN-VHC  $\geq 10^5$  copii/ml.

#### **C. Hepatita cronică virală cu VHD:**

1. Infecție cronică cu VHD: minim 6 luni de prezență a AgHBs + Ac anti VHD sau
2. Sindrom citolitic: transaminaze crescute sau normale
3. Histologic: leziuni de hepatită cronică moderat activă sau sever activă (scor Knodell sau Ishack), scor pentru necroinflamație după Ishack  $\geq 4$  și scor pentru fibroză  $\leq 3$ .
4. Prezența replicării virale: Ag HBs prezent + Ac anti VHD prezenți.

**II. Criteriile generale de selecție** ale pacienților cu hepatită cronică virală pentru tratamentul cu Interferonum constau în:

1. boală hepatică compensată, fără istoric de decompensare hepatică de tip encefalopatie, sângerare prin tulburări de coagulare, ascită.
2. criterii hematologice:
  - a. Hb  $> 10$  g%,
  - b. Leucocite  $> 3\ 000/\text{mm}^3$ ,
  - c. Trombocite  $> 70\ 000/\text{mm}^3$
3. criterii biochimice:
  - a. activitate protrombinică peste 60%
  - b. nivel seric al bilirubinei  $< 2\text{mg}\%$  (în infecția cu VHB nivelul bilirubinei trebuie să fie normal),
  - c. nivel seric al albuminelor  $> 3\text{g}\%$
4. Status imunologic normal, lipsa bolilor autoimune
5. Sistem endocrin în parametri normali: funcție tiroidiană normală

### III. Contraindicații

1. Hematologice:
  - a. leucocite  $<3\ 000/\text{mm}^3$ ,
  - b. Trombocite  $<50\ 000/\text{mm}^3$ ,
  - c. Mielosupresie, pancitopenii.
2. Boală hepatică decompensată (ciroza hepatică),
3. Boală hepatică cronică alta decât hepatite cronice virale (hepatita autoimună, afectare hepatică în boala Wilson etc).
4. Tulburări severe de coagulare:
  - a. activitate protrombinică sub 60%,
  - b. tromboflebite,
  - c. trombembolism pulmonar.
5. Contraindicații generale:
  - a. pacienți transplantați,
  - b. boală cardiacă decompensată,
  - c. aritmii cardiace,
  - d. diabet zaharat decompensat,
  - e. insuficiența renală,
  - f. afecțiuni autoimune,
  - g. pneumopatie cronică obstructivă,
  - h. boli psihice,
  - i. anomalii tiroidiene,
  - j. stări debilitante.
6. Hipersensibilitate la Interferonum sau doze mai mari de 50 milioane ui.

### IV. Precauții

În următoarele situații Interferonul va fi administrat cu precauții sau oprit la exacerbaria fenomenelor nedorite:

- a. reacții de hipersensibilizare (urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie),
- b. stări depresive,
- c. folosirea narcoticelor, hipnoticelor, sedativelor,
- d. psoriazis,
- e. trombocitopenie:  $50\ 000\text{--}70\ 000/\text{mm}^3$
- f. comițialitate.

### V. Doze și mod de administrare

1. În hepatita cronică cu VHB dozele sunt: 5 milioane ui/ $\text{m}^2$ /administrare (100 000ui/kg/administrare) i.m. în 3 administrări/săptămână timp de 6 luni în cazul hepatitei cronice cu VHB cu AgHBe pozitiv și 12 luni în cazul hepatitei cronice cu VHB cu AgHBe negativ.

Având în vedere lipsa unei alte terapii antivirale disponibile pentru copii, terapia cu Interferonum se poate prelungi în doză de 5 milioane ui/ $\text{m}^2$ /administrare (100 000ui/kg/administrare) i.m. în 3 administrări/săptămână timp de 6 luni de în următoarele situații:

- a. Hepatita cronică cu VHB cu AgHBe negativ;
- b. Hepatita cronică cu VHB la care se obține după 6 luni de terapie seroconversie în sistemul “e” (Ag HBe negativ , Ac anti HBe pozitivi);
- c. Hepatita cronică cu VHB la care începe după 6 luni de terapie seroconversie în sistemul “e” (Ag HBe pozitiv , Ac anti HBe pozitivi);
- d. Hepatita cronică cu VHB la care după 6 luni de tratament cu Interferonum viremia se reduce cu 2 logaritmi zecimali.

2. În hepatita cronică cu VHC schema terapeutică și dozele sunt: Interferon 3-6 milioane ui/m<sup>2</sup>/administrare (100 000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână timp de 12 luni asociat cu Ribavirina 15 mg/kg/zi în 2 prize timp de 12 luni, administrată la pacienții cu vârsta peste 3 ani. La 6 luni de terapie este necesară determinarea viremiei (ARN-VHC).

3. În hepatita cronică cu VHD dozele sunt: 3-6 milioane ui/m<sup>2</sup>/administrare (100 000 ui/kg/administrare) i.m. în 3 administrări/săptămână timp de 12 luni.

4. Situațiile care necesită reducerea dozelor la jumătate sunt:

- a. reducerea numărului de granulocite sub 750/mm<sup>3</sup>
- b. reducerea numărului de trombocite sub 50 000/mm<sup>3</sup>.

5. Oprirea administrării IFN este impusă de:

- a. reducerea numărului de granulocite sub 500/mm<sup>3</sup>
- b. reducerea numărului de trombocite sub 30 000/mm<sup>3</sup>
- c. apariția fenomenelor autoimune
- d. pancitopenie
- e. modificări comportamentale: tentative de suicid.

## **VI. Monitorizarea terapiei**

### **1. La inițierea terapiei:**

- a. examen clinic,
- b. nivel seric al transaminazelor, bilirubinei, albuminelor,
- c. hemoleucograma,
- d. nivel seric al hormonilor tiroidieni,
- e. investigații imunologice cu determinarea markerilor virali: (AgHBs, AgHBe, Ac antiHBe, Ac antiHBc, ADN-VHB, Ac antiVHC, ARN-VHC, Ac antiVHD)
- f. puncție biopsie hepatică.

### **2. La fiecare 3 luni de terapie – se monitorizează următoarele elemente:**

- a. examen clinic,
- b. nivel seric al transaminazelor,
  - b.1. citoliză marcată cu transaminaze > 800 ui - oprire temporară a terapiei
- c. hemoleucogramă,
  - c.1. Hb < 8g%, L < 3000/mm<sup>3</sup>, Tr < 50 000/mm<sup>3</sup> - oprire temporară a terapiei
- d. evaluarea efectelor adverse
  - d.1. fenomene autoimune, celule lupice prezente, depresie marcată –oprire terapie

### **3. La final terapie: 6 luni (VHB), 12 luni (VHC, VHD) – se monitorizează următoarele elemente:**

- a. examen clinic
- b. nivel seric al transaminazelor, bilirubinei, albuminelor,
- c. hemoleucograma,
- d. nivel seric al hormonilor tiroidieni,
- e. investigații imunologice cu determinarea markerilor virali: (AgHBs, AgHBe, Ac antiHBe, Ac antiHBc, ADN-VHB, Ac antiVHC, ARN-VHC, Ac antiVHD).

**Criteriile de eligibilitate pentru includerea în tratamentul antiviral și alegerea schemei terapeutice la pacienții adulți cu hepatită cronică virală B, C și D, precum și la pacienții cu ciroză hepatică VHB, C și D**

## **I. Hepatita cronică cu virus B**

### **1. Hepatita cronică cu virus B cu AgHBe pozitiv și anticorpi anti HBe negativi**

#### **1.1. Teste de evaluare clinico-biologică la inițierea tratamentului pacientului cu hepatită cronică cu virus B**

La inițierea tratamentului pacientului cu hepatită cronică cu virus B se vor face următoarele investigații:

- a. hemoleucograma completă;
- b. activitatea de protombină;
- c. timpul de protombină;
- d. AST și ALT;
- e. AgHBe, anticorpi anti HBe;
- f. testare serologică pentru alte tipuri de hepatită cronică virală (VHC, VHD);
- g. testare serologică HIV la cei cu risc crescut;
- h. puncție biopsie hepatică indicată conform protocolului la anumite grupe de pacienți;
- i. ADN-VHB cantitativ metoda cu limita de detecție 10 UI/ml (50copii/ml);
- j. examen ultrasonografic abdomen superior;
- k. determinare AFP.

#### **1.2. Criterii generale de includere în tratament:**

- a. biochimic: ALT mai mare de peste 2 ori limita superioară a valorii normale (LSN) timp de peste 6 luni;
- b. virusologic: AgHBs pozitiv  $\geq$  6luni; AgHBe pozitiv și Ac anti-Hbe negativ; ADN-VHB peste 100 000 copii/ml; IgG anti VHD negativ;
- c. Pacienții cu viremie mai mare de 100 000 copii/ml dar cu ALT în limite normale sau sub 2X LSN vor fi incluși în tratament numai dacă la puncția biopsie hepatică se găsesc leziuni ANI  $\geq$  4 (scor Knodell);

#### **1.3. Scheme terapeutice utilizate:**

##### **1.3.1. Peginterferonum $\alpha$ 2a**

- a. Criterii suplimentare de includere în tratament: vârsta sub 65 de ani, ADN-VHB cantitativ sub  $10^9$  copii/ml;
- b. Durata tratamentului este de 48 de săptămâni;
- c. Doza: 180  $\mu$ g/săptămână.

##### **1.3.2. Interferonum $\alpha$ 2a și Interferonum $\alpha$ 2b**

- a. Criterii suplimentare de includere în tratament: vârsta sub 65 de ani, AND-VHB cantitativ sub  $10^9$  copii/ml;
- b. Durata tratamentului este de 24 de săptămâni;
- c. Doza: 4,5—5 MU/zi sau 9—10 MU x 3/săptămână;

##### **1.3.3. Analogi nucleozid/nucleotidici: Lamivudinum, Entecavirum, Adefovirum dipivoxilum**

- a. Criterii suplimentare de includere în tratament: viremia ADN-VHB cantitativ peste  $10^4$  copii/ml.
- b. Fără limită superioară de vârstă și cu limita inferioară de vârstă în funcție de fiecare preparat.
- c. Alegerea preparatului: Lamivudinum se administrează la pacienții infectați cu tulpini sensibile la Lamivudinum; Entecavirum și Adefovirum dipivoxilum se administrează la pacienții cu rezistență primară la Lamivudinum sau la cei care au devenit rezistenți în urma tratamentului inițial cu Lamivudinum.
- d. Doza de Lamivudinum: 100mg/zi; evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea ALT. Dacă nu s-a obținut normalizarea ALT, se recomandă efectuarea



ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de  $2 \log_{10}$ , se consideră rezistență primară la Lamivudinum și se oprește tratamentul. Ulterior, se vor verifica periodic, la interval de 6 luni, ALT, AgHBe și Ac anti-HBe. În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la maximum 5 ani. Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic și se impune schimbarea terapiei. Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice. În cazul responderilor tratamentul se continua 6 luni după seroconversia AgHBe (verificată la 3 și 6 luni).

- e. Doza de Entecavirum: 0,5mg/zi la naivi și 1 mg/zi la pretratați cu rezistență la Lamivudinum. Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de  $2\log_{10}$ , se consideră rezistență primară și se oprește tratamentul. Ulterior, se vor verifica periodic, la interval de șase luni, ALT, AgHBe, Ac anti-HBe și ADN-VHB. În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la 5 ani. Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic. Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice. În cazul responderilor, tratamentul se continuă 6 luni după seroconversia AgHBe (verificată la 3 și 6 luni).
- f. Doza de Adefovirum dipivoxilum: 10mg/zi. Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de  $2\log_{10}$ , se consideră rezistență primară și se impune schimbarea terapiei. Ulterior, se vor verifica periodic, la interval de șase luni, ALT, AgHBe, Ac anti-HBe și ADN-VHB. În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la 5 ani. Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic. Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice. În cazul responderilor, tratamentul se continuă 6 luni după seroconversia AgHBe (verificată la 3 și 6 luni).

## **2. Hepatita cronică cu virus B cu AgHBe negativ și anticorpi anti HBe pozitivi**

### **2.1. Teste de evaluare clinico-biologică la inițierea tratamentului pacientului cu hepatită cronică cu virus B**

La inițierea tratamentului pacientului cu hepatită cronică cu virus B se vor face următoarele investigații:

- a. hemoleucograma completă;
- b. activitatea de protombină;
- c. timpul de protombină;
- d. AST și ALT;
- e. AgHBe, anticorpi anti HBe;
- f. testare serologică pentru alte tipuri de hepatită cronică virală (VHC, VHD);
- g. testare serologică HIV la cei cu risc crescut;
- h. puncție biopsie hepatică indicată conform protocolului la anumite grupe de pacienți;
- i. ADN-VHB cantitativ metoda cu limita de detecție 10 UI/ml (50copii/ml);
- j. examen ultrasonografic abdomen superior;
- k. determinare AFP.

### **2.2. Criterii generale de includere în tratament:**

- a. biochimic: ALT mai mare de peste 2 ori limita superioară a valorii normale (LSN) timp de peste 6 luni;
- b. virusologic: AgHBs pozitiv  $\geq 6$  luni; AgHBe negativ și Ac anti-Hbe pozitiv; ADN-VHB peste 10 000 copii/ml; Ig G anti VHD negativ;
- c. Pacienții cu viremie mai mare de 10 000 copii/ml dar cu ALT în limită normală sau sub 2X LSN vor fi incluși în tratament numai dacă la puncția biopsie hepatică se găsesc leziuni ANI  $\geq 4$  (scor Knodell);

### **2.3. Scheme terapeutice utilizate:**

#### **2.3.1. Peginterferonum $\alpha$ 2a**

- a. Criterii suplimentare de includere în tratament: vârsta sub 65 de ani, viremia ADN-VHB cantitativ sub  $10^9$  copii/ml;
  - b. Durata tratamentului este de 48 de săptămâni;
  - c. Doza: 180 µg/săptămână.
- 2.3.2. Interferonum  $\alpha$  2a şi Interferonum  $\alpha$  2b
- a. Criterii suplimentare de includere în tratament: vârsta sub 65 de ani, ADN-VHB cantitativ sub  $10^9$  copii/ml;
  - b. Durata tratamentului este de 48 de săptămâni;
  - c. Doza: 4,5—5 MU/zi sau 9—10 MU x 3/săptămână;
- 2.3.3. Analogi nucleozid/nucleotidici: Lamivudinum, Entecavirum, Adefovirum dipivoxilum
- a. Criterii suplimentare de includere în tratament: ADN-VHB cantitativ peste  $10^4$  copii/ml.
  - b. Fără limită superioară de vârstă şi cu limita inferioară de vârstă în funcţie de fiecare preparat.
  - c. Alegerea preparatului: Lamivudinum se administrează la pacienţii infectaţi cu tulpini sensibile la Lamivudinum; Entecavirum şi Adefovirum dipivoxilum se administrează la pacienţii cu rezistenţă primară la Lamivudinum sau la cei care au devenit rezistenţi în urma tratamentului iniţial cu Lamivudinum.
  - d. Doza de Lamivudinum: 100mg/zi; evaluarea răspunsului iniţial se face la 6 luni de terapie prin determinarea ALT. Dacă nu s-a obţinut normalizarea ALT, se recomandă efectuarea ADN-VHB. Dacă aceasta nu a scăzut cu mai mult de  $2 \log_{10}$ , se consideră rezistenţă primară la Lamivudinum şi se opreşte tratamentul. Ulterior, se vor verifica periodic, la interval de 6 luni, ALT, AgHBe şi Ac anti-HBe. În funcţie de răspunsul biochimic şi virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la maximum 5 ani. Creşterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creşterea viremiei sub tratament se consideră rezistenţă şi lipsă de răspuns terapeutic şi se impune schimbarea terapiei. Rezistenţa şi lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului şi luarea unei noi decizii terapeutice.
  - e. Doza de Entecavirum: 0,5mg/zi la naivi şi 1 mg/zi la pretrataţi cu rezistenţă la Lamivudinum. Evaluarea răspunsului iniţial se face la 6 luni de terapie prin determinarea ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de  $2 \log_{10}$ , se consideră rezistenţă primară şi se opreşte tratamentul. Ulterior, se vor verifica periodic, la interval de şase luni, ALT, AgHBe, Ac anti-HBe şi ADN-VHB. În funcţie de răspunsul biochimic şi virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la 5 ani. Creşterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creşterea viremiei sub tratament se consideră rezistenţă şi lipsă de răspuns terapeutic. Rezistenţa şi lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului şi luarea unei noi decizii terapeutice.
  - f. Doza de Adefovirum dipivoxilum: 10mg/zi. Evaluarea răspunsului iniţial se face la 6 luni de terapie prin determinarea ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de  $2 \log_{10}$ , se consideră rezistenţă primară şi se impune schimbarea terapiei. Ulterior, se vor verifica periodic, la interval de şase luni, ALT, AgHBe, Ac anti-HBe şi ADN-VHB. În funcţie de răspunsul biochimic şi virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la 5 ani. Creşterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creşterea viremiei sub tratament se consideră rezistenţă şi lipsă de răspuns terapeutic. Rezistenţa şi lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului şi luarea unei noi decizii terapeutice.
  - g. Dacă ADN-VHB devine nedetectabil sau scade sub 1000 copii/ml terapia continuă încă 48 de săptămâni.

## II. Ciroza hepatică VHB

### 1. Criterii generale de includere în tratament:

- 1.1. se includ în tratament pacienţii în orice clasă Child de severitate
- 1.2. se includ în tratament pacienţii indiferent de vârstă şi de statusul Ag HBe
- 1.3. ADN-VHB  $\geq 1000$  copii/ml

### 2. Scheme terapeutice utilizate - analogi nucleozid/nucleotidici: Lamivudinum, Entecavirum, Adefovirum dipivoxilum

- 2.1. Alegerea preparatului: Lamivudinum se administrează la pacienţii infectaţi cu tulpini sensibile la Lamivudinum; Entecavirum şi Adefovirum dipivoxilum se administrează la pacienţii cu rezistenţă

primară la Lamivudinum sau la cei care au devenit rezistenți în urma tratamentului inițial cu Lamivudinum.

2.2. Doza de Lamivudinum: 100mg/zi; se vor verifica periodic, la interval de 6 luni, ALT. În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua. Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistentă și lipsă de răspuns terapeutic. Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.

2.3. Doza de Entecavirum: 0,5mg/zi la naivi și 1 mg/zi la pretratați cu rezistență la Lamivudinum. Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de  $2\log_{10}$ , se consideră rezistență primară și se oprește tratamentul. Ulterior, se vor verifica periodic, la interval de șase luni, ALT, AgHBe, Ac anti-HBe și ADN-VHB. Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic. Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.

2.4. Doza de Adefovirum dipivoxilum: 10mg/zi. Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de  $2\log_{10}$ , se consideră rezistență primară și se impune schimbarea terapiei. Ulterior, se vor verifica periodic, la interval de șase luni, ALT, AgHBe, Ac anti-HBe și ADN-VHB. Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic. Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.

#### 2.5. Durata tratamentului:

2.5.1. La ciroza hepatică VHB, AgHBe pozitiv, durata tratamentului este de 48 de săptămâni după seroconversia AgHBe.

2.5.2. La ciroza hepatică VHB, AgHBe negativ, durata tratamentului este de 48 de săptămâni după ce viremia a fost nedetectabilă.

### III. Hepatita cronică VHB+VHC:

Se tratează virusul replicativ: dacă este replicativ VHB se face tratament cu Entecavirum; dacă este replicativ VHC se face tratament cu Peginterferonum și Ribavirinum.

Dacă ambele virusuri sunt replicative se tratează VHC cu Peginterferonum și Ribavirinum.

### IV. Hepatita cronică VHB+VHD:

#### 1. Criterii generale de includere în tratament:

1.1. biochimic: ALT  $\geq 2 \times$  LSN peste 6 luni;

1.2. virusologic: AgHBs pozitiv  $\geq 6$  luni; AgHBe negativ și Ac anti-HBe pozitiv; ADN-VHB pozitiv sau negativ; IgG anti VHD pozitiv;

1.3. histopatologic: leziuni hepatită cronică scor Knodell 4 sau mai mare de 4;

1.4. vârsta sub 65 de ani.

#### 2. Scheme terapeutice:

2.1. VHB replicativ: tratament cu Entecavirum;

2.2. VHD replicativ: tratament cu Interferonum 9-10MUx3/săptămână, 48 de săptămâni.

### V. Tratamentul infecției cronice cu VHB în situații speciale:

1. Hepatita cronică B la pacienții hemodializați: pacienții pot primi tratament cu IFN sau Entecavirum în doze adaptate funcției renale.

2. Hepatita cronică B la pacienții cu glomerulonefrită, PNA, vasculită crioglobulinemică: Entecavirum concomitent cu imunosupresoare (indiferent de statusul Ag HBe) și încă 6 luni după încheierea terapiei imunosupresoare.

3. Hepatita cronică B recurentă la pacienții cu ficat transplantat: Entecavirum.

### VI. Hepatita cronică cu virus C

#### 1. Criterii de includere în terapie:

1.1. biochimic: ALT normale sau crescute;

1.2. virusologic: ARN-VHC detectabil;

1.3. morfologic: hepatită cronică - scor Metavir: A  $\geq 2$  și F  $\geq 1$ ; Ishack ANI  $\geq 6$  și  $\geq F1$ ;

1.4. vârsta  $\leq 65$  de ani.

## **2. Scheme terapeutice utilizate:**

2.1. Terapie combinată Peginterferonum  $\alpha$  2a sau Peginterferonum  $\alpha$  2b + Ribavirinum:

2.1.1. Peginterferonum  $\alpha$  2a 180  $\mu$ g/săptămână + Ribavirinum 1.000 mg/zi pentru pacienții cu greutate corporală sub 75 kg și 1.200 mg/zi pentru pacienții cu greutate corporală peste 75 kg; sau

2.1.2. Peginterferonum  $\alpha$  2b 1,5  $\mu$ g/kg corp/ săptămână + Ribavirinum 800 mg/zi pentru pacienții cu greutate corporală sub 65 kg, 1.000 mg/zi pentru pacienții cu greutate corporală între 65 și 85 kg și 1.200 mg/zi pentru pacienții cu greutate corporală peste 85 kg;

2.2. Monoterapia cu Peginterferonum este indicată în caz de contraindicații pentru Ribavirinum sau reacții adverse la Ribavirinum:

2.2.1. Peginterferonum  $\alpha$  2a 180  $\mu$ g/săptămână;

2.2.2. Peginterferonum  $\alpha$  2b 1,5  $\mu$ g/kg corp/ săptămână.

## **3. Durata terapiei:**

3.1. Pentru genotipul 1/4 durata terapiei este de 48 de săptămâni;

3.2. Pentru genotipul 2/3 durata terapiei este de 24 de săptămâni (+ Ribavirinum 800 mg/zi).

## **4. Răspunsul la terapie se apreciază:**

4.1. biochimic: normalizarea ALT;

4.2. virusologic: scăderea încărcăturii virale (ARN-VHC) cu  $\geq 2$  log sau sub limita detectabilă la 12 săptămâni.

## **5. ARN-VHC se determină:**

5.1. la începutul terapiei;

5.2. la 12 săptămâni de terapie;

5.3. la 24 de săptămâni dacă nu s-a obținut negativarea viremiei la 12 săptămâni;

5.4. la 24 de săptămâni după terminarea terapiei.

Dacă la 12 săptămâni de la debutul terapiei ARN-VHC este nedetectabil, se continuă tratamentul până la 48 de săptămâni.

Dacă la 12 săptămâni ARN-VHC este detectabil, dar a scăzut cu  $\geq 2$  log față de nivelul preterapeutic, se continuă terapia până la 24 de săptămâni, când se face o nouă determinare a ARN-VHC. Dacă ARN-VHC este pozitiv la 24 de săptămâni, terapia se oprește. Dacă ARN-VHC este

negativ la 24 de săptămâni, se continuă tratamentul până la 48 de săptămâni.

Dacă la 12 săptămâni de terapie ARN-VHC a scăzut cu mai puțin de 2 log<sub>10</sub> sau nu a scăzut, terapia se oprește.

## **VII. Hepatita cronică cu virus C — situații particulare:**

### **1. Bolnavi cu recăderi și refractari:**

Pentru bolnavii cu recăderi și refractari tratamentul se efectuează conform algoritmului terapeutic aplicat la pacienții naivi după cum urmează:

1.1. recăderile după monoterapia cu interferon convențional se tratează cu Peginterferonum + Ribavirinum;

1.2. nonresponderi la terapia combinată Interferonum + Ribavirinum: se tratează cu Peginterferonum + Ribavirinum;

1.3. recăderile după terapia combinată Peginterferonum + Ribavirinum cu răspuns viral susținut la 6 luni după oprirea tratamentului se tratează cu Peginterferonum + Ribavirinum la fel ca pacienții naivi.

## **VIII. Alte situații:**

1. Ciroza compensată (Child-PughA) cu VHC se tratează conform schemei terapeutice din hepatita cronică C.

2. Manifestările extrahepatice fără boală hepatică sunt de competența specialităților respective.

3. Bolnavii cu talasemie — pot primi tratament.

4. Bolnavii cu hemofilie — pot primi tratament.

5. Bolnavii dializați — pot primi tratament.

6. Coinfecția VHB-HIV și VHC-HIV: criteriile de includere în tratament sunt ca la monoinfecția cu VHB, respectiv VHC. Tratamentul și monitorizarea pacienților se face în centrele aprobate pentru tratamentul HIV.

## **IX. Medicația adjuvantă terapiei antivirale:**

### **1. Epoetinum alfa și Epoetinum beta**

Utilizarea Epoetinum alfa și Epoetinum beta pentru susținerea terapiei antivirale optime la pacienții la care se instalează anemiile:

- a. bărbați și femei în vârstă de peste 45 de ani: dacă hemoglobina scade sub 10g/dl sau cu mai mult de 2g/dl în ultimele 2 săptămâni;
- b. bărbați și femei cu vârstă  $\leq 45$  de ani: dacă hemoglobina scade sub 9-8,5g/dl.

Inițierea tratamentului se face cu 40 000ui/săptămână, subcutanat. Dacă hemoglobina nu crește după 4 săptămâni cu 1g/dl sau peste 12g/dl (la bărbați sau femei) se stopează tratamentul cu eritropoietină și tratamentul antiviral.

## **2. Filgrastimum (G-CSF)**

Se folosește Filgrastimum (G-CSF) la pacienții cu ciroză hepatică, ciroză hepatică pe lista de așteptare la transplant hepatic și în coinfecția VHC-HIV.

Indicații:

- a. granulocite 750-1000 mm<sup>3</sup> : Filgrastimum (G-CSF) 5 μg/kg corp/zi, timp de 3 zile; doză întreagă de interferon;
- b. granulocite 750-500 mm<sup>3</sup> : Filgrastimum (G-CSF) 5 μg/kg corp/zi, timp de 3 zile; se reduce doza de interferon conform protocolului;
- c. granulocite sub 500 mm<sup>3</sup> : Filgrastimum (G-CSF) 5 μg/kg corp/zi, timp de 3 zile; se oprește administrarea interferonului.

Osteoporoza este o boala scheletica sistemica ce se caracterizeaza prin masa osoasa scazuta si deteriorare microarhitecturala, avand drept consecinte cresterea fragilitatii osoase si a riscului de fracturi. Diagnosticul bolii se bazeaza pe aprecierea cantitativa a densitatii minerale osoase (DMO), determinant major al rezistentei osoase, dar semnificatia clinica este data de aparitia fracturilor. Localizarile obisnuite ale fracturilor osteoporotice sunt la nivelul coloanei vertebrale, soldului, antebratului distal, humerusului proximal.

Fracturile osteoporotice reprezinta o cauza majora de morbiditate. S-a estimat ca in anul 2000 s-au inregistrat in Europa, la populatia peste 50 de ani, un numar de 620.000 de fracturi de sold, 574.000 de antebrat, 250.000 la nivelul humerusului distal si 620.000 de fracturi clinice vertebrale, cu un cost direct de 36 de miliarde de Euro.

Fracturile osteoporotice se asociaza cu cresterea mortalitatii, dizabilitate si scaderea calitatii vietii.

**Diagnostic:** Criteriile OMS pentru osteoporoza prin determinarea DMO prin absorbtimetrie duala cu raze X (DEXA):

- osteoporoza: scor T <-2,5 DS
- osteoporoza severa: scor T <-2,5 DS plus cel putin o fractura osteoporotica

**Managementul** osteoporozei include:

- masuri generale privind mobilitatea si caderile
- nutritie adecvata, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu si vitamina D
- tratament farmacologic

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERMs (raloxifen), bifosfonatii (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), ranelatul de strontiu, agenti derivati din parathormon (teriparatide, PTH 1-84).

Bifosfonatii sunt analogi stabili ai pirofosfatului, cu afinitate puternica pentru apatita. Sunt inhibitori puternici ai resorbtiei osoase prin scaderea recrutarii si activitatii osteoclastelor si cresterea apoptozei. Potenta bifosfonatilor difera in functie de lungimea si structura lantului lateral. Biodisponibilitatea orala a bifosfonatilor este redusa, intre 1-3% din doza ingerata.

Profilul de siguranta al bifosfonatilor este favorabil; cei cu administrare orala asociaza tulburari gastrointestinale moderate, rar esofagita, iar bifosfonatii cu administrare iv pot induce o reactie tranzitorie de faza acuta, cu febra, dureri osoase si musculare. Osteonecroza de mandibula a fost descrisa extrem de rar, de obicei la pacienti cu cancer aflati sub tratament cu bifosfonat.

**Tratamentul cu zoledronat:**

Un studiu multinational, randomizat, dublu orb, controlat placebo, care a inclus 7760 de paciente cu osteoporoza de postmenopauza, a evaluat eficacitatea terapeutica a zoledronatului administrat anual, in doza de 5 mg iv. La 3 ani zoledronatul a scazut incidenta fracturilor vertebrale cu 70% si a fracturilor de sold cu 41% fata de placebo. De asemenea zoledronatul a demonstrat scaderea riscului de fracturi si a mortalitatii atunci cand a fost administrat la scurt timp dupa o prima fractura de sold.

La pacienti de sex masculin si feminin cu boala Paget zoledronatul si-a demonstrat eficacitatea atat pe severitatea durerii cat si prin raspunsul pozitiv pe fosfataza alcalina (96% la 6 luni).

**Indicatii terapie cu zoledronat:**

- osteoporoza postmenopauza (scor T  $\leq$  -2,5DS DEXA)
- boala Paget

**Doza recomandata:** Anual - 5 mg iv in 100 ml solutie perfuzabila, 15 minute

**Initierea** terapiei se va face de catre medicul specialist endocrinolog, reumatolog, ortoped sau de recuperare medicala; monitorizarea intermediara a tolerabilitatii, a efectelor adverse de catre medicul de familie.

**Evaluarea initiala** trebuie sa includa:

- determinarea DMO (DEXA)
- excluderea cauzelor secundare de osteoporoza
- evaluarea factorilor de risc pentru osteoporoza si fracturi (varsta, indice de masa corporala, istoric de fracturi, istoric familial de fracturi, corticoterapie, fumat, alcool,

- artrita reumatoida)
  - evaluarea functiei renale
- Monitorizarea tratamentului:*
- evaluare DEXA anuala
  - markeri de turnover osos la 3 sau 6 luni
  - evaluarea functiei renale

## **Bibliografie**

- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008 Apr;19(4):399-428
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 May 3;356(18):1809-22.
- Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, Mesenbrink P, Su G, Pak J, Zelenakas K, Luchi M, Richardson P, Hosking D. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med.* 2005 Sep 1;353(9):898-908.

### I. Definiția afecțiunii

Osteogeneza imperfectă este o boală genetică care apare în statisticile mondiale cu o incidență de 2 cazuri la 20,000 de noi născuți vii.

În România nu există o statistică privind incidența acestei boli, dar din datele existente în Clinicile de Ortopedie numărul cazurilor noi pe an este în jur de 50. Poate corelația cu statisticile Clinicilor de Pediatrie să reflecte date mai apropiate de realitate.

### II. Stadializarea afecțiunii

În literatură sunt descrise VIII tipuri de osteogeneză imperfectă, de diferite gravități, de la forme inaparente clinic la forme letale în mica copilărie. Aceste diferite tipuri au în comun o alterare a calității sau/și cantității de colagen de tip I, cu scăderea importantă a mineralizării osoase și predispoziție la fracturi multiple.

### III. Tratamentul

este complex și de preferință multidisciplinar (pediatru, ortoped, recuperator) și își propune:

- să crească rezistența mecanică a oaselor,
- să prevină apariția fracturilor,
- să vindece fracturile existente și să corecteze deformitățile osoase,
- să mențină mobilitatea.

Mijloacele terapeutice sunt:

- fizioterapia, care își propune să întărească musculatura și să îmbunătățească mobilitatea, prin mijloace blânde, micșorând riscul de fractură;
- ortezarea, cu atele, cârje, etc ca și modificarea mediului în care locuiește pacientul, pentru a-i asigura o cât mai mare autonomie;
- bisfosfonați, care prin împiedecarea rezorbției osoase măresc masa osoasă și reduc incidența fracturilor;
- chirurgia, care tratează fracturile și corectează deformitățile

### IV. Tratamentul cu Bisfosfonați

Cel mai utilizat este **Acidum Pamidronicum**, în administrare ciclică

#### **Criterii de includere:**

- dureri osoase necesitând administrarea regulată de antalgice,
- fracturi recurente și/sau tasări vertebrale
- deformități osoase severe,
- reducerea mobilității, utilizarea scaunului rulant,
- hipercalcemie semnificativă

#### **Criterii de excludere:**

- insuficiență renală,
- sarcină
- deficiență de vit. D – tratamentul poate fi utilizat numai după corectarea deficienței de Vit. D.

#### **Dozaj:**

- copii sub 2 ani, 0,5mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 – 4 luni, timp de 2 – 4 ani,
- copii peste 2 ani, 1mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 – 4 luni, timp de 2 – 4 ani,
- adulți, 60mg, 1 dată la 2 săptămâni, timp de 6 săptămâni, doza totală 180mg, se repetă după 6 luni.

#### **Monitorizarea** se face pe baza:

- DEXA coloană și șold, efectuată la începutul tratamentului și apoi anual,



- radiografie AP și Profil de coloană, efectuată la începutul tratamentului și apoi la 6 luni,

- evoluție clinică – dacă remiterea simptomatologiei nu se menține pe toată durata dintre ciclurile de administrare, se poate relua mai repede administrarea, la copii doza ne depășind 12mg/zi/an.

#### **V. Prescriptori**

Medicamentele vor fi indicate de medicul specialist ortoped și prescrise de medicul de familie, în cantitatea și pe durata indicate de specialist.

**DCI: TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINATII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)**

Osteoporoza este o afectiune endocrina scheletica, sistemica, silentioasa si endemica avand urmatoarele caracteristici :

- masa osoasa deficitara;
- deteriorarea microarhitecturii tesutului osos;
- cresterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calitatii osoase si creste riscul de fractura.

Incidenta este de 2-4 ori mai mare la femei decat la barbati, estimandu-se ca una din doua femei care vor atinge varsta de 50 de ani va suferi o fractura osteoporotica pe perioada de viata ramasa. In ultimii ani s-a realizat ca osteoporoza la barbati nu este atat de rara precum se credea. Astfel, o treime din fracturile de sold apar la barbati, iar la varsta de 60 de ani riscul de fracturi la barbati se apropie de cel al femeilor. Datorita impactului medical si socio-economic al osteoporozei, aceasta boala reprezinta o problema majora de sanatate publica, care se va agrava in viitor, ca urmare a cresterii rapide a populatiei varstnice, facand din tratamentul preventiv si curativ o preocupare majora.

Importanta clinica a osteoporozei este data de aparitia fracturilor de antebrat, de corp vertebral si de sold. Cea mai grava este fractura de sold, ca urmare a morbiditatii sale crescute, a mortalitatii care i se asociaza si a costului ridicat al serviciilor de sanatate. Fracturile vertebrelor, antebratului si ale partii superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbiditati considerabile si, fiind intalnite mai des decat fracturile de sold, au consecinte dificile si de durata asupra calitatii vietii. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente in cazul osteoporozei, dar sunt mai putin importante.

Prin urmare, obiectivul real al tratamentului osteoporozei consta in cresterea calitatii osului pentru a reduce incidenta fracturilor osteoporotice , ameliorand calitatea vietii si reducand costurile (directe si indirecte) necesare ingrijirii fracturilor osteoporotice (in special a celor de sold ). Diagnosticul bolii se bazeaza pe aprecierea cantitativa a densitatii minerale osoase (DMO), determinant major al rezistentei osoase, dar semnificatia clinica este data de aparitia fracturilor.

Criteriile OMS pentru osteoporoza prin determinarea DMO prin absorbtimetrie duala cu raze X (DEXA):

- osteoporoza: scor T sub -2,5 DS
- osteoporoza severa: scor T sub -2,5 DS plus cel putin o fractura osteoporotica de fragilitate.

Evaluarea trebuie facuta la urmatoarele categorii de pacienti :

- toate femeile peste 65 de ani;
- persoane cu fracturi de fragilitate in antecedente;
- femei in peri-si postmenopauza care acumuleaza factori de risc pentru aparitia fracturilor;

- pacienti cu boli care induc osteoporoza secundara.

Managementul osteoporozei include:

- masuri generale privind mobilitatea si caderile;
- nutritie adecvata, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu si vitamina D;
- tratament farmacologic;

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonatii (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), ranelatul de strontiu, agenti derivati din parathormon (teriparatide, PTH 1-84), calcitonina, tibolonul.

## I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAMUL „TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZA “

### 1. Categoriile de pacienți eligibili :

-pacienti diagnosticați cu osteoporoza : scor T sub -2,5 DS astfel :

### CRITERII DE INCLUDERE IN PROGRAM

Medicament	DEXA Scor T sub	Fracturi de fragilitate*
Acidum Alendronicum	- 2,7 DS	
Alendronat + vitamina D3	- 2,7 DS	
Acidum Zolendronicum	- 2,7 DS	
Acidum Risedronicum	- 2,7 DS	
Acidum Ibandronicum	- 2,7 DS	Administrare orala si i.v.
Strontiu Ranelatum	- 2,7 DS	
Teriparatide	≤ 2,7 DS	Fara raspuns la alte terapii antiosteoporotice
Raloxifen	- 2,5 DS	
Alfacalcidol	- 2,5 DS	
Calcitriol	- 2,5 DS	
Calcitonina	- 2,5 DS	
Estradiol	Histerectomie totala	
Estradiol + Dienogest	Insuficienta ovariana precoce + 3-5 ani postmenopauza	
Tibolon	- 2,5 DS	

\* Daca finantarea nu va permite, vor fi introduse cu prioritate in Program pacientele care prezinta si fracturi de fragilitate.

Criteriile de includere in program pot fluctua in functie de bugetul alocat.

### 2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului antiosteoporotic :

- examinare clinica completa;
- evaluarea factorilor de risc;
- determinarea DMO prin DEXA;
- hemoleucograma completa;
- analize biochimice -calcemie,fosfatemie, proteine totale,enzime hepatice, creatinina, ionograma sanguina, calciuria, fosfataza alcalina;
- markerii biochimici ai turnoverului osos;

**3. Evaluări complementare (*nu mai vechi de 6 luni*) obligatoriu prezente in dosarul pacientului pentru initierea tratamentului cu agenti terapeutici antiosteoporotici daca se suspecteaza o cauza secundara de osteoporoza prin determinarea in functie de caz :**

- TSH, fT4;
- Parathormon seric;
- 25 ( OH ) vitamina D serica;
- cortizol liber urinar sau teste aditionale statice si dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului;
- LH, FSH, prolactina, estradiol la femeie, testosteron la barbat ;
- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoza.

## **II. Criterii de prioritizare pentru programul „TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZA “**

- pacientele care prezinta fracturi de fragilitate sau cumul de factori de risc.

## **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENTI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI**

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonatii (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), ranelatul de strontiu, agenti derivati din parathormon (teriparatide, PTH 1-84), calcitonina, tibolonul. Schema de administrare este specifica fiecarui produs in parte conform recomandarilor medicale.

#### **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENTI ANTIOSTEOPOROTICI :**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu agenți terapeutici antiosteoporotici vor fi efectuate de un *medic specialist endocrinolog*.

##### ***Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):***

- evaluare DEXA anuală;
- markeri de turnover osos la 6 luni;
- analize biochimice -calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzyme hepatice, creatinina, ionograma sanguină, calciuria, fosfataza alcalină.

Diagnosticul și urmărirea evoluției pacienților cu osteoporoza se face numai prin tomografică densitometrică osoasă (echodensitometria osoasă nu constituie un argument de introducere în program, fiind doar o investigație de screening cu rezultate relative).

Aparatele DEXA necesită a fi calibrate periodic și folosite doar de cei care au certificate de competență și aviz de CNCAM. De asemenea, sunt cazuri în care un diagnostic corect necesită completarea investigațiilor prin determinarea markerilor osoși: 25-OH vitamina D, osteocalcina, fosfataza alcalină, beta-crosslaps, etc.

Diagnosticul și eficiența terapiei se controlează prin DXA făcută anual.

#### **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENTI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI :**

- 1.- Pacienți cu contraindicații la tratamentul cu agenți terapeutici antiosteoporotici – vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.
2. - apariția reacțiilor adverse la tratament - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.
3. - complianța scăzută la tratament și monitorizare .
4. - durata terapiei peste 3 – 5 ani pentru bifosfonati și 18 luni pentru teriparatid.

În condițiile unei eficacități terapeutice minimale ( scor T staționar ) sau ineficiența terapeutică ( scor T mai mic comparativ cu cel inițial ) se va schimba produsul , condiție valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.

**COMISIA DE DIABET SI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SANATATII PUBLICE**

## **Comprimate filmate**

### **I. Definiția afecțiunii**

Demența Alzheimer este o afecțiune cu substrat organic cerebral degenerativ care din punct de vedere psihopatologic se manifestă prin deficit cognitiv (tulburări de atenție și memorie), tulburări ale funcției executive, deficit noțional și operațional la care se adaugă în simptomatologie dezorientarea temporo- spațială cu scăderea globală a funcționalității persoanei.

### **II. Stadializarea afecțiunii**

Există trei stadii ale bolii Alzheimer clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare – scor la MMSE 20 – 26;
- forme moderate – scor la MMSE 11 – 19;
- forme severe – scor la MMSE  $\leq$  10.

### **III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc)**

-pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, demență cu corpi Lewy, demență asociată bolii Parkinson

-pacienți cu cel puțin una dintre următoarele modificări:

- scor  $\leq$  26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)
- scor  $\leq$  5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland
- stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

### **IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Medicație specifică substratului lezional

Perioada de tratament : de la debut până în faza terminală

Doza – comprimate filmate în doze de 10-20mg/zi cu titrare lentă 5 mg. pe săptămână până la doza terapeutică

Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică

### **V. Monitorizarea tratamentului**

Parametrii care se evaluează

- Starea clinică
- MMSE
- Eficiența terapeutică
- Evaluarea stării somatice

Criterii de excludere

nonrespondență la preparat  
intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)  
noncompliance terapeutică  
comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu : Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face psihiatrul care dispensează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

Notă : Fiind un preparat cu un mod diferit de acțiune, Memantinum se poate prescrie și în asociere cu preparatele enumerate mai sus: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

## VII. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori - medicii psihiatri, neurologi, geriatri



**Capsule**

I. TULBURAREA DEPRESIVA RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidal sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puțin 6 luni și se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu Milnacipramum doze: 50-100 mg/zi în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidal, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinație: un antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și Milnacipramum, putând fi asociat și un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri).

- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Milnacipramum în monoterapie, fie combinație timostabilizator și Milnacipramum, fie timostabilizator și Milnacipramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcție de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepressivului cu: Citalopramum, Duloxetine, Escitalopramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse și de complianță terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAȚII TERAPEUTICE : Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică, Depresia din alcoolism.

VIII. Prescriptori : medicii psihiatri.

Tablete, tablete orodispersabile, fiole pentru administrare intramusculară

#### I. Definiția afecțiunii

Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voința și activitate), a insight-ului, cu consecințe asupra funcționării pacientului. Evoluția bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieții.

#### II. Stadializarea afecțiunii

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut și insidios (lent)

Recăderi- episoade psihotice cu durată tot mai lungă

Faza de remisiune defectivă interepisodică

Schizofrenia reziduală (cronicizată)

Alte indicații: Tulburări psihotice acute și prelungite, Tulburarea afectivă bipolară – Episodul maniacal și în faza de întreținere a tulburării bipolare.

#### III. Criterii de includere în schizofrenie (criteriile ICD-10)

Pacienți aflați la debutul bolii

Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate,

Tratamentul de întreținere al schizofreniei

#### IV. Tratament

Doze: 10-20 mg/zi per os, 10-20 mg intramuscular.

Condiții de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condițiile monitorizării atente a evoluției

Perioada de tratament:

Schizofrenie: După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod 5ani

După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viață

#### V. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea periodică (la interval de cel puțin o lună) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri și examene psihiatrice repetate, explorari clinice si paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, valoarea TA, EKG, probe biochimice)

#### VI. Criterii de excludere din tratament

Intoleranța la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacții extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, paliperidonum, quetiapinum, risperidonum, sertindolum, ziprasidonum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum și stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensează cazul în funcție de caracteristicile afecțiunii, a particularităților psihice și fizice ale pacientului, a comorbidității somatice, a tratamentelor anterioare și a răspunsului terapeutic la acestea precum și a complianței pacientului

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ținând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil și noncompliant terapeutic în proporție semnificativă.

VIII. Prescriptori: medici psihiatri

Tablete, soluție, fiole cu eliberare prelungită

**I. Definiția afecțiunii**

Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voința și activitate), a insight-ului, cu consecințe asupra funcționării pacientului. Evoluția bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieții.

**II. Stadializarea afecțiunii**

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut și insidios (lent)

Recăderi- episoade psihotice cu durată tot mai lungă

Faza de remisiune defectivă interepisodică

Schizofrenia reziduală (cronicizată)

Alte indicații: Tulburări psihotice acute și prelungite, Tulburarea afectivă bipolară – Episodul maniacal

**III. Criterii de includere în schizofrenie ( criteriile ICD 10)**

Pacienti aflați la debutul bolii

Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate,

Tratamentul de întreținere al schizofreniei

**IV. Tratament**

Doze: 2-8 mg/zi administrare per os tablete sau soluție și 25, 37,5, 50mg la doua săptămâni rispolept consta, fiole cu eliberare prelungită.

Condiții de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condițiile monitorizării atente a evoluției

Perioada de tratament:

Schizofrenie: După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod 5ani

După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viață

**V. Monitorizarea tratamentului**

Evaluarea periodică (la interval de cel puțin o luna) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri si examene psihiatrice repetate, explorări clinice și paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, dozarea prolactinemiei)

**VI. Criterii de excludere din tratament**

Intoleranța la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacții extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

In cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, paliperidonum, quetiapinum, sertindolum, ziprasidonum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum și stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcție de caracteristicile afecțiunii, a particularităților psihice și fizice ale pacientului , a comorbidităților somatice, a tratamentelor anterioare și a răspunsului terapeutic la acestea precum și a complianței pacientului

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ținând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil și noncompliant terapeutic în proporție semnificativă.

VIII. Prescriptori: medici psihiatri

Comprimat filmat, comprimate filmate cu eliberare prelungită

#### I. Definiția afecțiunii

Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voința și activitate), a insight-ului, cu consecințe asupra funcționării pacientului. Evoluția bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieții.

#### II. Stadializarea afecțiunii

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut și insidios (lent)

Recăderi- episoade psihotice cu durată tot mai lungă

Faza de remisiune defectivă interepisodică

Schizofrenia reziduală (cronicizată)

Alte indicații: Tulburări psihotice acute și prelungite, Tulburarea afectivă bipolară – Episodul maniacal

#### III. Criterii de includere în schizofrenie (criteriile ICD 10)

Pacienți aflați la debutul bolii

Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate,

Tratamentul de întreținere al schizofreniei

#### IV. Tratament

Doze: 200-1000mg/zi, doza medie 400-600mg/zi

Condiții de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor în doza eficientă timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condițiile monitorizării atente a evoluției

Perioada de tratament:

Schizofrenie: După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod 5ani

După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viață

#### V. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea periodică (la interval de cel puțin o luna) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri și examene psihiatrice repetate, explorări clinice și paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, valoarea TA, EKG, probe biochimice)

#### VI. Criterii de excludere din tratament

Intoleranță la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacții extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, paliperidonum, risperidonum, sertindolum, ziprasidonum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum și stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcție de caracteristicile afecțiunii, a particularităților psihice și fizice ale pacientului, a comorbidităților somatice, ținând cont de tratamentele anterioare și răspunsului terapeutic la acestea precum și a complianței pacientului.

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ținând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil și noncompliant terapeutic în proporție semnificativă.

VIII. Prescriptori: medici psihiatri

Tablete

I. Definiția afecțiunii

Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voința și activitate), a insight-ului, cu consecințe asupra funcționării pacientului. Evoluția bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieții.

II. Stadializarea afecțiunii

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut și insidios (lent)  
Recăderi- episoade psihotice cu durată tot mai lungă  
Faza de remisiune defectivă interepisodică  
Schizofrenia reziduală (cronicizată)

Alte indicații: Tulburări psihotice acute și prelungite

III. Criterii de includere în schizofrenie (criteriile ICD 10)

Pacienti aflați la debutul bolii

Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate,

Tratamentul de întreținere al schizofreniei

IV. Tratament

Doze: 100-300mg/zi în schizofrenia cu simptome negative; 400-800mg/zi în schizofrenia cu simptome pozitive (doza maxima 1200mg/zi).

Condiții de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor în doze eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condițiile monitorizării atente a evoluției

Perioada de tratament:

Schizofrenie: După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod 5ani

După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viață

V. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea periodică (la interval de cel puțin o luna) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri si examene psihiatrice repetate, explorari clinice si paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, dozarea prolactinei)

VI. Criterii de excludere din tratament

Intoleranța la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacții extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, paliperidonum,quetiapinum, risperidonum,sertindolum, ziprasidonum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum și stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcție de caracteristicile afecțiunii, a particularităților psihice și fizice ale pacientului , a comorbidităților somatice, ținând cont de tratamentele anterioare și răspunsul terapeutic la acestea precum și a complianței pacientului.

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădereținând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil și noncompliant terapeutic în proporție semnificativă.

VIII. Prescriptori: medicii psihiatri

**Tablete****I. Definiția afecțiunii**

**Schizofrenia:** psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voința și activitate), a insight-ului, cu consecințe asupra funcționării pacientului. Evoluția bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieții.

**II. Stadializarea afecțiunii**

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut și insidios (lent)

Recăderi- episoade psihotice cu durată tot mai lungă

Faza de remisiune defectivă interepisodică

Schizofrenia reziduală (cronicizată)

Alte indicații: Tulburări psihotice acute și prelungite

**III. Criterii de includere**

Pacienti aflați la debutul bolii

Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate,

Tratamentul de întreținere al schizofreniei

**IV. Tratament**

Doze: 20-30 mg/zi per os

Condiții de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condițiile monitorizării atente a evoluției

Perioada de tratament:

Schizofrenie: După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod 5ani

După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viață

**V. Monitorizarea tratamentului**

Evaluarea periodică (la interval de cel puțin o luna) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri și examene psihiatrice repetate, explorări clinice și paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, valoarea TA)

**VI. Criterii de excludere din tratament**

Intoleranța la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacții extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, clozapinum, olanzapinum, paliperidonum, quetiapinum, risperidonum, sertindolum, ziprasidonum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum și stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcție de caracteristicile afecțiunii, a particularităților psihice și psihice ale pacientului, a comorbidității somatice, a tratamentelor anterioare și a răspunsului terapeutic la acestea precum și a complianței pacientului.

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ținând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil și noncompliant terapeutic în proporție semnificativă.

**VIII. Prescriptori: medici psihiatri**

**Tablete**

I. TULBURAREA DEPRESIVA RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidal sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul durează minimum 6 luni și se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu citalopramum doze: 20-40 mg/zi în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidal, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinație: un antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și Citalopramum, și un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă( lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri).

- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Citalopramum în monoterapie, fie combinație timostabilizator și Citalopramum, fie timostabilizator și Citalopramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului ( criterii de excludere) se face în funcție de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepressivului cu: Duloxetine, Escitalopramum, Milnacipramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse și de complianța terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAȚII TERAPEUTICE : Episodul depresiv( F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice

VIII. Prescriptori: medici psihiatri

Comprimat filmat

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidal sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puțin 6 luni și se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu Escitalopramum doze: 10-20 mg/zi în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidal, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinație: un antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și Escitalopramum, putând fi asociat și un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri).

- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Escitalopramum în monoterapie, fie combinație timostabilizator și Escitalopramum, fie timostabilizator și Escitalopramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcție de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Citalopramum, Duloxetine, Milnacipramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibilele efecte adverse și de complianța terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAȚII TERAPEUTICE : Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică, Depresia asociată tulburării de anxietate generalizată, Fobia socială, Atacul de panică, Tulburarea obsesiv-compulsivă.

VIII. Prescriptori : medicii psihiatri.



**Tablete**

I. TULBURAREA DEPRESIVA RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidal sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puțin 6 luni și se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu Trazodonum doze: 150-450 mg/zi în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidal, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinație: un antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și Trazodonum, putând fi asociat și un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă( lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri).

- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Trazodonum în monoterapie, fie combinație timostabilizator și Trazodonum, fie timostabilizator și Trazodonum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcție de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepressivului cu: Citalopramum, Escitalopramum, Duloxetine, Milnacipramum, Tianeptinum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse și de complianța terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAȚII TERAPEUTICE : Episodul depresiv( F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică

VIII. Prescriptori: medicii psihiatri.

Drajeuri

I. TULBURAREA DEPRESIVA RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidal sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puțin 6 luni și se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu Tianeptinum doze: 25-37,5 mg/zi în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidal, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinație: un antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și Tianeptinum, putând fi asociat și un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri).

- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Tianeptinum în monoterapie, fie combinație timostabilizator și Tianeptinum, fie timostabilizator și Tianeptinum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcție de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepressivului cu: Citalopramum, Escitalopramum, Duloxetine, Milnacipramum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse și de complianța terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAȚII TERAPEUTICE : Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică

VIII. Prescriptori: medici psihiatri.

**Comprimat****I. Definiția afecțiunii:**

Tulburarea depresivă recurentă este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidal sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul: doze : 100-200 mg/zi cu titrare prudentă. Se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia , de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu antidepresive în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și o stabilizare afectivă cu lamotriginum.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidal, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinație: antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și un antidepresiv :Citalopramum, Duloxetine, Escitalopramum, Milnacipramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum, și Lamotriginum care previne recăderea depresivă și scade riscul suicidal.

- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu Lamotriginum sau antidepresiv în monoterapie, fie combinație Lamotriginum și antidepresiv, fie Lamotriginum și antipsihotic, fie antipsihotic și antidepresiv în funcție de alegerea psihiatrului care monitorizează pacientul.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, hemoleucograma, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică .

VI. Criterii de excludere sunt în funcție de reacțiile adverse (hipersensibilitate la preparat) și de complianța terapeutică a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie ținând cont de complianța pacientului.

VIII. Prescripitori medicii psihiatri în cazul folosirii preparatului ca stabilizator afectiv.

**Comprimat și capsule cu eliberare prelungită**

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidal sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puțin 6 luni și se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu Venlafaxinum doze: 75-300 mg/zi în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidal, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinație: un antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și Venlafaxinum, putând fi asociat și un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri).

- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Venlafaxinum în monoterapie, dozele de întreținere fiind stabilite de psihiatru, fie combinație timostabilizator și Venlafaxinum, fie timostabilizator și Venlafaxinum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcție de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepressivului cu: Citalopramum, Duloxetine, Escitalopramum, Milnacipramum, Tianeptinum, Trazodonum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse și de complianța terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAȚII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică, Depresia comorbidă anxietății, atacului de panică, agorafobiei și fobiei sociale.

VIII. Prescriptori : medicii psihiatri.

**Tablete**

I. TULBURAREA DEPRESIVA RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidal sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puțin 6 luni și se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu Duloxetine doze: 60-120 mg/zi în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidal, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinație: un antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și Duloxetine, putând fi asociat și un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă( lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri).

- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Duloxetine în monoterapie, fie combinație timostabilizator și Duloxetine, fie timostabilizator și Duloxetine alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcție de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepressivului cu: Citalopram, Escitalopram, Milnacipram, Tianeptin, Trazodon, Venlafaxin. Alte criterii de excludere sunt posibilele efecte adverse și de complianța terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAȚII TERAPEUTICE : Episodul depresiv( F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică.

VIII. Prescriptori : medicii psihiatri.

## DCI: FLUPENTIXOLUM

Fiole cu acțiune prelungită: Flupentixol Decanoat 20 mg/ml

Schizofrenie tratament de întreținere

Schizofrenie reziduală

Schizofrenie cu simptome pozitive, pacienți non-complianți

Doze: 20-40mg la interval de 2-4 săptămâni (i.m.)

Prescriere: medici psihiatri

Tablete

I. Definiția afecțiunii

Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voința și activitate), a insight-ului, cu consecințe asupra funcționării pacientului. Evoluția bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieții.

II. Stadializarea afecțiunii

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut și insidios (lent)

Recăderi - episoade psihotice cu durată tot mai lungă

Faza de remisiune defectivă interepisodică

Schizofrenia reziduală (cronicizată)

Alte indicații: Tulburări psihotice acute și prelungite, Tulburarea afectivă bipolară – Episodul maniacal rezistent la tratament

III. Criterii de includere în schizofrenie (criteriile ICD-10)

Pacienți aflați la debutul afecțiunii

Pacienți cunoscuți ca având rezistență terapeutică

Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate,

Tratamentul de întreținere al schizofreniei

IV. Tratament

Doze: 200-600 mg/zi.

Condiții de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condițiile monitorizării atente a evoluției

Perioada de tratament:

Schizofrenie: După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod 5ani

După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viață

V. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea periodică (la interval de cel puțin o lună) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri și examene psihiatrice repetate, explorari clinice și paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, valoarea TA, EKG, hemoleucograma, probe biochimice)

VI. Criterii de excludere din tratament

Intoleranța la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacții extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, aripiprazolum, olanzapinum, paliperidonum, quetiapinum, risperidonum, sertindolum, ziprasidonum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum și stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcție de caracteristicile afecțiunii, a particularităților psihice și fizice ale pacientului, a comorbidității somatice a tratamentelor anterioare și a răspunsului terapeutic la acestea precum și a complianței pacientului

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ținând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil și noncompliant terapeutic în proporție semnificativă.

VIII. Prescriptori: medici psihiatri

## Comprimat filmat oval

### I. Definiția afecțiunii

Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voința și activitate), a insight-ului, cu consecințe asupra funcționării pacientului. Evoluția bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieții.

### II. Stadializarea afecțiunii

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut și insidios (lent)

Recăderi- episoade psihotice cu durată tot mai lungă

Faza de remisiune defectivă interepisodică

Schizofrenia reziduală (cronicizată)

### III. Criterii de includere în schizofrenie (criteriile ICD-10)

Pacienți aflați la debutul bolii

Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate,

Tratamentul de întreținere al schizofreniei

### IV. Tratament

Doze: 12-20 mg/zi, cu titrare progresivă începând cu 4 mg/zi.

Precauții : monitorizarea EKG înainte și în timpul tratamentului

Condiții de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condițiile monitorizării atente a evoluției

Perioada de tratament:

Schizofrenie: După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod 5ani

După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viață

### V. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea periodică (la interval de cel puțin o lună) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri și examene psihiatrice repetate, explorări clinice și paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, valoarea TA, EKG, probe biochimice)

### VI. Criterii de excludere din tratament

Intoleranța la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacții extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, paliperidomun, quetiapinum, risperidonum, ziprasidonum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum și stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcție de caracteristicile afecțiunii, a particularităților psihice și fizice ale pacientului, a comorbidităților somatice a tratamentelor anterioare și a răspunsului terapeutic la acestea precum și a complianței pacientului.

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ținând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil și noncompliant terapeutic în proporție semnificativă.

### VIII. Prescriptori: medici psihiatri



Capsule, fiole pentru injecții intramusculare

#### I. Definiția afecțiunii

Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voința și activitate), a insight-ului, cu consecințe asupra funcționării pacientului. Evoluția bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieții.

#### II. Stadializarea afecțiunii

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut și insidios (lent)

Recăderi- episoade psihotice cu durată tot mai lungă

Faza de remisiune defectivă interepisodică

Schizofrenia reziduală (cronicizată)

Alte indicații: Tulburări psihotice acute și prelungite, Tulburarea afectivă bipolară

Episodul maniacal

#### III. Criterii de includere în schizofrenie (criteriile ICD 10)

Pacienti aflați la debutul bolii

Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate,

Tratamentul de întreținere al schizofreniei

#### IV. Tratament

Doze: 80-200 mg/zi per os în schizofrenie, 80-160 mg/zi per os , 10-20 mg intramuscular.

Condiții de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condițiile monitorizării atente a evoluției

Perioada de tratament în schizofrenie:

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod 5ani

După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viață

#### V. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea periodică (la interval de cel puțin o luna) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri si examene psihiatrice repetate, explorari clinice si paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, valoarea TA, EKG, probe biochimice)

#### VI. Criterii de excludere din tratament

Intoleranța la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacții extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de raspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, paliperidonum, quetiapinum, risperidonum,sertindolum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum și stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcție de caracteristicile afecțiunii, a particularităților psihice și fizice ale pacientului , a comorbidităților somatice, a tratamentelor anterioare și răspunsului terapeutic la acestea precum și a complianței pacientului.

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ținând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil și noncompliant terapeutic în proporție semnificativă.

#### VIII. Prescriptori: medici psihiatri

## DCI: ZUCLOPENTIXOLUM

Acetat de Zuclopentixol (Clopixol Acuphase)– fiole 50 mg/ml, intramuscular,  
Decanoat de Zuclopentixol fiole 200 mg/ ml, intramuscular, acțiune cu durată de 2-3 săptămâni.

Indicație : Schizofrenie acută

Doze : 50-80 mg pe o durată de maximum 2 săptămâni sub forma injectabilă cu acțiune imediată ( Acetat de Zuclopentixol), apoi cu tratament cu tablete în doze de 50-150 mg continuând cu tratament injectabil cu acțiune prelungită ( Decanoate de Zuclopentixol)  
Schizofrenie tratament de întreținere, schizofrenia reziduală (Decanoate de Zuclopentixol)

Pacienți noncomplanți

Prescriere : medici psihiatri

## Comprimate filmate și orodispersabile

### I. Definiția afecțiunii

Demența Alzheimer este o afecțiune cu substrat organic cerebral degenerativ care din punct de vedere psihopatologic se manifestă prin deficit cognitiv (tulburări de atenție și memorie), tulburări ale funcției executive, deficit noțional și operațional la care se adaugă în simptomatologie dezorientarea temporo- spațială cu scăderea globală a funcționalității persoanei.

### II. Stadializarea afecțiunii

Există trei stadii ale bolii Alzheimer clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

-forme ușoare – scor la MMSE 20 – 26;

-forme moderate – scor la MMSE 11 – 19;

-forme severe – scor la MMSE  $\leq$  10.

### III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc)

cu - pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, demență corpi Lewy, demență asociată bolii Parkinson

- pacienți cu cel puțin una dintre următoarele modificări:

-scor  $\leq$  26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)

-scor  $\leq$  5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland

-stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

### IV.Tratament:

Medicație specifică substratului lezional

Perioada de tratament : de la debut până în faza terminală

Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică

Donepezilum – comprimate filmate și orodispersabile în doze de 2,5 -10 mg/zi

MEDICAMENTUL	DOZA ÎNȚĂLĂ	DOZA ÎNȚĂ
Donepezilum	2,5 – 5,0 mg pe zi	10 mg o dată pe zi (doză unică) (se crește la fiecare 4–6 săptămâni)

#### V. Monitorizarea tratamentului

Parametrii care se evaluează

Starea clinică

MMSE

Eficiența terapeutică

Evaluarea stării somatice

#### VI. Criterii de excludere

nonrespondență la preparat

intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)

noncompliance terapeutică

comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu : Galantaminum, Memantinum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face psihiatrul care dispensează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

#### VII. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

#### VIII. Prescriptori - medicii psihiatri, neurologi, geriatrii

## **Capsule și plasture transdermic**

### **I. Definiția afecțiunii**

Demența Alzheimer este o afecțiune cu substrat organic cerebral degenerativ care din punct de vedere psihopatologic se manifestă prin deficit cognitiv (tulburări de atenție și memorie), tulburări ale funcției executive, deficit noțional și operațional la care se adaugă în simptomatologie dezorientarea temporo- spațială cu scăderea globală a funcționalității persoanei.

### **II. Stadializarea afecțiunii**

Faza de debut care este de obicei insidioasă pe o perioadă variabilă de timp. Debutul poate fi precoce înainte de 65 de ani și tardiv după 65 ani

Perioada de stare în care deficitul cognitiv se agravează și devine evident.

Faza terminală se caracterizează prin grave tulburări cognitive cu incapacitate de autoadministrare, complicații somatice.

### **III. Criterii de includere**

- criterii ICD-10 și Ex. psihologic (MMSE), examen imagistic cerebral
- afectează ambele sexe
- debut precoce și debut tardiv

### **IV. Tratament:**

Medicație specifică substratului lezional

Perioada de tratament : de la debut până în faza terminală

Se indică următorul preparat :

Rivastigminum – capsule doze 3– 12 mg/zi, plasture transdermic 4,6-9,5 mg/zi

Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică

### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Parametrii care se evaluează
  - o Starea clinică
  - o MMSE
  - o Eficiența terapeutică
  - o Evaluarea stării somatice

### **VI. Criterii de excludere**

- nonrespondență la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu : Donepezilum, Galantaminum sau Memantinum. Schimbarea preparatului o va face psihiatrul care dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acestora, individualizând tratamentul.

### **VII. Reluarea tratamentului**

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

### **VIII. Prescriptori - medicii psihiatri, neurologi, geriatrii**

## **Comprimate filmate**

### **I. Definiția afecțiunii**

Demența Alzheimer este o afecțiune cu substrat organic cerebral degenerativ care din punct de vedere psihopatologic se manifestă prin deficit cognitiv (tulburări de atenție și memorie), tulburări ale funcției executive, deficit noțional și operațional la care se adaugă în simptomatologie dezorientarea temporo- spațială cu scăderea globală a funcționalității persoanei.

### **II. Stadializarea afecțiunii**

Faza de debut care este de obicei insidioasă pe o perioadă variabilă de timp. Debutul poate fi precoce înainte de 65 de ani și tardiv după 65 ani

Perioada de stare în care deficitul cognitiv se agravează și devine evident.

Faza terminală se caracterizează prin grave tulburări cognitive cu incapacitate de autoadministrare, complicații somatice.

### **III. Criterii de includere**

criterii ICD-10 și Ex. psihologic (MMSE), examen imagistic cerebral

afectează ambele sexe

debut precoce și debut tardiv

### **IV. Tratament:**

Medicație specifică substratului lezional

Perioada de tratament : de la debut până în faza terminală

Se indică următorul preparat :

Galantaminum – comprimate filmate în doze de 8-24 mg/zi, doza medie fiind de 16 mg/zi

Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică

### **V. Monitorizarea tratamentului**

Parametrii care se evaluează

Starea clinică

MMSE

Eficiența terapeutică

Evaluarea stării somatice

### **VI. Criterii de excludere**

nonrespondență la preparat

intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)

noncompliance terapeutică

comorbidiata somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu : Donepezilum, Memantinum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face psihiatrul care dispensează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

### **VII. Reluarea tratamentului**

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

### **VIII. Prescriptori - medicii psihiatri, neurologi, geriatrii**

În prezent singurul medicament înregistrat și aprobat în tratamentul pacienților cu SLA este **RILUZOLUM**, efectele fiind acelea de încetinire a evoluției afecțiunii.

**Indicații ale tratamentului:**

- Toți pacienții cu SLA (conform criteriilor El Escorial) trebuie să primească tratament cu RILUZOLUM (dovezi de clasă IA)
- Excluderea altor afecțiuni de tip SLA –like

**Criteriile de diagnostic El Escorial sunt următoarele:**

- **Forma clinică definită de SLA:**
  - Semne de neuron motor central și neuron motor periferic în cel puțin 3 regiuni diferite
  - Forma clinică definită de SLA – explorări de laborator ce susțin diagnosticul
    - Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune cu pacient purtător de mutație genetică patogenică
    - Semne de neuron motor și neuron motor periferic în două regiuni cu unele semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic
- **Forma clinică probabilă de SLA:**
  - Semne de neuron motor central în una sau mai multe regiuni și semne de neuron motor periferic definite prin examenul EMG în cel puțin 2 regiuni
- **Forma clinică posibilă de SLA:**
  - Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune sau
  - Semne de neuron motor central în cel puțin 2 regiuni sau
  - Semne de neuron motor central și periferic în 2 regiuni dar semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic
- **Doza de administrare este de 50 mg de 2 ori/zi**
- **Toți pacienții sub tratament trebuie monitorizați periodic astfel;**
  - La debutul bolii trebuie monitorizate funcția hepatică, hemoleucograma și evoluția clinică a pacienților cu SLA
  - Ulterior supravegherea clinică și testele biologice (hepatice și hematologice ) trebuie repetate trimestrial

**Prescriere :** medici de specialitate din clinici universitare

Tratamentul durerii neuropate este unul complex care asociază atât tratament medicamentos cât și non-medicamentos.

În funcție de etiologia durerii neuropate, se pot utiliza mai multe clase de medicamente după cum urmează:

**1. Polineuropatia dureroasă (cea mai frecvent cauză fiind polineuropatia diabetică):**

- a. Medicamentele cu dovezi de eficacitate sunt reprezentate de antidepressivele triciclice, duloxetinum, venlafaxinum, gabapentinum, pregabalinum, derivați opioizi puternici și tramadolul (clasa I, nivel A de evidențe)
- b. Medicația trebuie inițiată cu doze mici crescătoare și ajustată în funcție de toleranța/ comorbiditățile pacientului și de eficacitatea clinică a tratamentului
  - i. **De primă intenție se recomandă antidepressive triciclice sau anticonvulsivante de tipul gabapentinum/pregabalinum (nivel A de evidențe)**
  - ii. **Duloxetinum și venlafaxinum sunt recomandate ca linia a doua de tratament dar sunt preferate în cazul pacienților cu afecțiuni cardiace**
  - iii. **Derivații opioizi puternici și lamotrigina sunt indicați ca medicație de linia a doua/ a treia (nivel B)**
- c. În cazul polineuropatiei din infecția HIV, nu există dovezi cu privire la eficacitatea vreunui tratament

**2. Nevralgia postherpetică:**

- a. **Medicație de linia I ( nivel A de evidențe)**
  - i. **Antidepressive triciclice**
  - ii. **Pregabalinum**
  - iii. **Gabapentinum**
  - iv. **Lidocaina topic**
- b. **Medicație de linia a 2-a:**
  - i. **Opioizi puternici**

**3. Nevralgia idiopatică de trigemen:**

- a. **Medicație de linia 1:**
  - i. **Carbamazepina cu doze între 200- 1200 mg/zi (nivel A de evidențe )**
  - ii. **Oxcarbazepina cu doze între 600 și 1800 mg/zi (nivel B de evidențe )**
- b. **Medicația de linia a-2-a:**
  - i. **Baclofen**
  - ii. **Lamotrigina**
- c. Având în vedere caracterul cronic recurent al atacurilor dureroase, trebuie ca pacientul să- și adapteze doza de medicamente la frecvența crizelor
- d. La pacienții la care tratamentul medicamentos nu dă rezultate trebuie avut în vedere și tratamentul chirurgical

**4. Durerea de cauză centrală:**

- a. Reprezintă durerea cauzată de o leziune la nivel SNC
- b. Ea poate să apară după un AVC, traumatism spinal, scleroză multiplă sau alte etiologii
- c. Tratamentul trebuie bazat pe principiile generale ale tratamentului din durerea neuropată periferică și pe profilul de siguranță al medicamentului

**i. Medicația de linia 1:**

- În durerea după AVC sau traumatism spinal și în scleroza multiplă se recomandă **pregabalinum, gabapentinum sau antidepressive triciclice (nivel B de evidențe)**

**ii. Medicația de linia a 2-a:**

- **Lamotriginum** (nivel B de evidențe)

**5. În alte afecțiuni dureroase neuropatice:**



- a. Infiltrarea neoplazică**
- b. Durerea posttraumatică sau postchirurgicală:**
- c. Sindromul membrului fantomă**
- d. Sindromul Guillain-Barre**
- e. Durerea neuropată de cauze multiple**
  - i. În toate aceste afecțiuni se recomandă utilizarea de antidepressive triciclice sau pregabalina sau gabapentina sau carbamazepina în concordanță cu toleranța și eficacitatea clinică (nivel I și II de evidențe)

## DCI : HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINA

Medicamentul Cerebrolysin si-a demonstrat eficacitatea clinica si profilul foarte bun de siguranta in tratamentul neuroprotector si de neuroreabilitare postacuta si cronica dupa accidentele vasculare cerebrale si dupa traumatismele cerebrale, precum si ca medicament de asociere in tratamentul dementelor de tip Alzheimer, vasculare si mixte.

### Indicații :

#### *I. Accident vascular cerebral:*

Faza de initiere:

Cerebrolysin 30ml/zi, diluat in 50-100 ml solutie standard de perfuzat, i.v. perfuzabil lent;

Durata tratamentului: 10 zile, apoi,

Tratament cronic intermitent: Cerebrolysin 10ml/zi i.m. sau i.v. perfuzabil lent;

Durata tratamentului: 10 zile/luna, cu repetarea curei tot a treia luna ( 4 cure/an)

#### *II. Dementa:*

Faza de initiere:

Cerebrolysin 10ml/zi, i.m sau i.v. diluat in 50-100 ml solutie standard de perfuzat, i.v. perfuzabil lent;

Durata tratamentului: 20 zile , apoi

Tratament cronic intermitent: Cerebrolysin 10ml/zi i.m. sau i.v. perfuzabil lent;

Durata tratamentului: 10 zile/luna, cu repetarea curei tot a treia luna, timp nelimitat.

#### *III. Traumatisme cranio-cerebrale*

Faza de initiere:

Cerebrolysin 30ml/zi, diluat in 50-100 ml solutie standard de perfuzat, i.v. perfuzabil lent;

Durata tratamentului: 10 zile , apoi

Tratament cronic intermitent: Cerebrolysin 10ml/zi i.m. sau i.v. perfuzabil lent;

Durata tratamentului: 10 zile/luna, cu repetarea curei tot a treia luna ( 4 cure/an)

## Comprimat cu eliberare prelungită

### I. Definiția afecțiunii

Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voința și activitate), a insight-ului, cu consecințe asupra funcționării pacientului. Evoluția bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieții.

### II. Stadializarea afecțiunii

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut și insidios (lent)

Recăderi- episoade psihotice cu durată tot mai lungă

Faza de remisiune defectivă interepisodică

Schizofrenia reziduală (cronicizată)

### III. Criterii de includere în schizofrenie (criteriile ICD-10)

Pacienți aflați la debutul bolii

Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate,

Tratamentul de întreținere al schizofreniei

### IV. Tratament

Doze: 3-12 mg/zi, doza medie utilă este de 6 mg/zi administrată o singură dată pe zi de obicei dimineața.

Condiții de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condițiile monitorizării atente a evoluției

Perioada de tratament:

Schizofrenia: După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod 5ani

După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viață

### V. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea periodică (la interval de cel puțin o lună) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri și examene psihiatrice repetate, explorări clinice și paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, valoarea TA, EKG, probe biochimice)

### VI. Criterii de excludere din tratament

Intoleranța la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacții extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, quetiapinum, risperidonum, sertindolum, ziprasidonum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum și stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcție de caracteristicile afecțiunii, a particularităților psihice și fizice ale pacientului, a comorbidității somatice a tratamentelor anterioare și a răspunsului terapeutic la acestea precum și a complianței pacientului

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ținând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil și noncompliant terapeutic în proporție semnificativă.

### VIII. Prescriptori: psihiatri

## **DURERE CRONICĂ DIN CANCER**

Notă: Pentru toate aserțiunile de mai jos sunt precizate în paranteză nivelele de evidență (A-D) conform definițiilor Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

### ***EVALUAREA DURERII LA PACIENȚII CU CANCER:***

1. Înaintea inițierii tratamentului trebuie efectuată o evaluare atentă a durerii, pentru a determina tipul și intensitatea acesteia, precum și efectul ei asupra pacientului pe toate planurile (evaluarea durerii totale). (A)
2. Evaluarea durerii efectuată de către pacient trebuie să primeze. (B)
3. Pentru un control eficient al durerii trebuie evaluate toate dimensiunile acesteia (fizică, funcțională, psihosocială și spirituală). (C)
4. Trebuie efectuată și o evaluare completă a stării psihologice și a condiției sociale. Aceasta trebuie să includă evaluarea anxietății și, mai ales, a depresiei, precum și a concepțiilor pacientului despre durere. (B)
5. Severitatea durerii și efectul negativ al durerii asupra pacientului trebuie diferențiate și fiecare trebuie tratat optim. (B)
6. Evaluarea continuă a durerii trebuie efectuată folosind un instrument simplu, cum ar fi scala numerică sau cea analog-vizuală. (B)
7. Durerea severă apărută brusc la pacienții cu cancer trebuie recunoscută de toți medicii ca fiind o urgență medicală și trebuie evaluată și tratată fără întârziere. (C)
8. De asemenea, trebuie evaluate concepțiile pacientului și ale familiei acestuia despre durere. (C)

### ***PRINCIPIILE MANAGEMENTULUI DURERII LA PACIENȚII CU CANCER:***

1. Pacienților trebuie să le fie oferite informații și instrucțiuni referitoare la durere și managementul acesteia și trebuie încurajați să ia parte activ la terapia durerii lor. (A)
2. Principiile de tratament din programul OMS de control al durerii din cancer trebuie să fie ghidul de referință pentru terapia durerii la pacienții oncologici. (B)
3. Această strategie terapeutică (OMS) trebuie să constituie standardul la care trebuie să se raporteze noile tratamente pentru durere care se află în cercetare. (B)
4. Pentru a se utiliza eficient scara analgezică OMS, analgezicele trebuie selectate în funcție de evaluarea inițială, iar doza trebuie titrată potrivit concluziilor reevaluării regulate a răspunsului la tratament. (B)
5. Tratamentul antialgic trebuie să înceapă cu medicamentele de pe treapta scării analgezice OMS corespunzătoare severității durerii. (B)

6. Prescrierea analgeziei inițiale trebuie întotdeauna ajustată în funcție de modificările apărute în severitatea durerii. (B)
7. Dacă durerea devine mai severă și nu este controlată cu medicația corespunzătoare unei anumite trepte, trebuie prescrisă medicația corespunzătoare treptei următoare pe scara analgezică OMS. Nu se recomandă prescrierea unui alt analgezic de aceeași potență (de pe aceeași treaptă a scării OMS). (B)
8. La toți pacienții cu durere oncologică moderată sau severă, indiferent de etiologie, trebuie încercată analgezia opioidă. (B)
9. Medicația analgezică pentru o durere continuă trebuie prescrisă regulat și profilactic, nu „la nevoie”. (C)

## **ALEGEREA ANALGEZICELOR PENTRU DUREREA ONCOLOGICĂ**

### **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS I: DURERE UȘOARĂ**

1. Pacienții cu durere ușoară trebuie tratați cu un antiinflamator nesteroidian sau cu paracetamol. Alegerea preparatului trebuie individualizată. (A)
2. La pacienții care primesc un antiinflamator nesteroidian și au risc de efecte secundare gastrointestinale se va asocia omeprazol 20 mg/zi sau misoprostol 200 mcg de 2-3 ori/zi. (A)
3. La pacienții care primesc un antiinflamator nesteroidian și prezintă efecte secundare gastrointestinale, dar necesită continuarea tratamentului, se va asocia omeprazol 20 mg/zi. (A)

### **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS II: DURERE UȘOARĂ PÂNĂ LA MODERATĂ**

1. Pacienții cu durere ușoară până la moderată trebuie tratați cu codeină, dihidrocodeină sau tramadol PLUS paracetamol sau un antiinflamator nesteroidian. (B)
2. Dacă efectul opioidului pentru durerea ușoară până la moderată (opioid slab) la doză optimă nu este adecvat, nu va fi schimbat pe un alt opioid slab, ci se va avansa pe treapta III a scării analgezice. (C)
3. Analgezicele combinate, conținând doze subterapeutice de opioide slabe, nu ar trebui utilizate pentru controlul durerii la pacienții cu cancer. (C)

### **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS III: DURERE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ**

1. Morfina este opioidul de primă alegere pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă la pacienții cu cancer. (B)
2. Calea de administrare orală este cea mai recomandată și trebuie utilizată oricând este posibil. (C)
3. Opioidelor alternative trebuie luate în considerare în cazul în care titrarea dozei de morfină este limitată de efectele adverse ale acesteia. (B)

## **UTILIZAREA OPIOIDELOR ÎN TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE DE INTENSITATE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ**

### **INIȚIEREA ȘI TITRAREA MORFINEI ADMINISTRATE PE CALE ORALĂ**

1. Doza de opioid trebuie titrată în așa fel încât să asigure analgezie maximă cu minimum de efecte secundare pentru fiecare pacient în parte. (B)
2. Oricând este posibil, titrarea se va efectua folosind preparate de morfină cu eliberare imediată. (C)
3. Preparatele de morfină cu eliberare imediată trebuie administrate la 4-6 ore pentru a menține nivele analgezice constante. (C)
4. Când se inițiază tratamentul opioid cu preparate de morfină orală cu eliberare imediată, se va începe cu 5-10 mg la 4-6 ore, dacă nu există contraindicații.

### **ANALGEZIA PENTRU DUREREA INCIDENTĂ (DUREREA BREAKTHROUGH)**

1. Toți pacienții tratați cu opioide pentru durere moderată până la severă trebuie să aibă acces la analgezie pentru durerea incidentă, cel mai frecvent sub forma preparatelor de morfină cu eliberare imediată. (C)
2. Doza de analgezic pentru durerea incidentă (durerea breakthrough) trebuie să fie de 1/6 din doza totală zilnică de morfină orală. (C)
3. Analgezia pentru durerea incidentă poate fi administrată oricând, asociat analgeziei regulate, dacă pacientul are durere. (C)

### **CONVERSIA ÎN PREPARATE CU ELIBERARE CONTROLATĂ**

1. Odată ce controlul durerii este obținut cu preparate de morfină cu eliberare imediată trebuie luată în considerare conversia la aceeași doză de morfină, administrată sub formă de preparate cu eliberare controlată. (A)
2. Când se realizează conversia, se administrează prima doză de morfină cu eliberare controlată la ora următoarei doze de morfină cu eliberare imediată, după care se întrerupe administrarea morfinei cu eliberare imediată. (B)

### **EFECTE SECUNDARE, TOXICITATE, TOLERANȚĂ ȘI DEPENDENȚĂ**

1. La toți pacienții tratați cu opioide trebuie prescris un tratament profilactic regulat cu laxative, care trebuie să combine un laxativ stimulant cu unul de înmuiere. (B)
2. Toxicitatea opioidelor trebuie combătută prin reducerea dozei de opioid, menținerea unei hidratari adecvate și tratamentul agitației/confuziei cu haloperidol 1,5-3 mg oral sau subcutanat (această doză poate fi repetată la interval de 1 oră în situații acute). (C)
3. Inițierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul toleranței farmacologice, pentru că acest fenomen nu apare în practica clinică. (B)

4. Inițierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul temerilor nefondate legate de dependența psihologică. (C)
5. Pacienții trebuie asigurați că nu vor deveni dependenți psihologic de analgezicele opioide din tratamentul pe care-l primesc. (B)

### **ADMINISTRAREA PARENTERALĂ**

1. La pacienții care necesită opioid parenteral este de ales calea subcutanată. (B)
2. Pentru a calcula doza zilnică necesară de morfină subcutanată se va diviza doza zilnică orală de morfină cu 2 sau 3. (C)
3. Nu trebuie uitată doza de morfină subcutanată pentru durerea incidentă, care trebuie să fie 1/6 din doza zilnică de morfină subcutanată. (C)
4. Informații detaliate legate de stabilitatea și compatibilitatea în perfuzie a medicamentelor frecvent utilizate în perfuziile continue subcutanate trebuie să fie disponibile pentru personalul medical care prepară aceste perfuzii. (C)
5. Tot personalul medical care utilizează seringi automate sau administrează perfuzii continue subcutanate trebuie să aibă competența de a efectua aceste manopere. (C)

### **OPIOIDE ALTERNATIVE**

1. Opioidelor alternative pot fi utilizate la pacienții cu durere opioid-responsivă care prezintă efecte secundare intolerabile la administrarea morfinei. (B)
2. Fentanylul transdermic este un analgezic eficient în durerea severă și poate fi utilizat la pacienții cu durere stabilă ca alternativă la morfină, precum și în cazul imposibilității utilizării căii de administrare orale. (B)
3. Oxycodona este o alternativă la pacienții care nu tolerează morfina. (B)
4. Hidromorfonul este o alternativă utilă în cazul toleranței dificile la morfină sau la pacienții cu disfuncții cognitive induse de morfină. (B)

### **CO-ANALGETICELE**

1. La pacienții cu durere neuropată trebuie asociat un antidepresiv (preferabil triciclic) și/sau un anticonvulsivant (preferabil gabapentin sau carbamazepină). (A)
2. La pacienții cu hipertensiune intracraniană, durere osoasă severă, infiltrare sau compresii nervoasă, compresii medulare, durere hepatică capsulară sau edeme localizate sau infiltrare de părți moi trebuie încercată corticoterapia cu doze mari de dexametazon (dacă nu sunt contraindicații). (C)

### **TERAPIA ONCOLOGICĂ SPECIFICĂ**

1. Hormonoterapia trebuie încercată la toate cazurile netratate de cancer de prostată cu metastaze osoase dureroase. (C)

2. Radioterapia este o opțiune terapeutică valoroasă pentru metastazele osoase dureroase. (C)
3. Pentru metastazele cerebrale care induc cefalee, se recomanda asocierea de corticoterapie în doze mari și radioterapie paleativă pe cutia craniană. (C)
4. Bisfosfonații trebuie să facă parte din tratamentul tuturor pacienților cu mielom multiplu. (A)
5. Bisfosfonații trebuie să facă parte din terapia pacienților cu cancer mamar și metastaze osoase dureroase. (A)

#### ***MANOPERE INTERVENȚIONALE PENTRU TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE***

1. La pacienții cu durere în etajul abdominal superior, mai ales la cei cu cancer pancreatic, există alternativa blocului neurologic de plex celiac. (A)
2. La pacienții la care durerea nu poate fi controlată prin alte mijloace se impune evaluarea în vederea unei manopere intervenționale în vederea realizării analgeziei. (C)



**I. Criterii de includere in tratamentul specific:**

- indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice și centrale la adulți;
- durerea neuropată din herpesul zoster (inclusiv durerea post-zonatoasă);
- durerea neuropată la pacienții cu infecție HIV (determinată de HIV și/sau secundară tratamentului antiretroviral);
- neuropatia diabetica

**II. Doze și mod de administrare**

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se inițiază cu 150 mg pe zi. În funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile și, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

**III. Atenționări și precauții speciale**

1. Administrarea la pacienți cu insuficiență renală: Reducerea dozei la pacienții cu afectarea funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienții hemodializați, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcției renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de ședință de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcției renale

Clearance-ul creatininei (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Doza totală de pregabalin*		Regimul de dozare
	Doza de inițiere (mg/zi)	Doza maximă (mg/zi)	
≥ 60	150	600	BID sau TID
≥30 - <60	75	300	BID sau TID
≥15 - <30	25 – 50	150	O dată pe zi sau BID
< 15	25	75	O dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			
	25	100	Doza unică*

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize \* Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcție de regimul de administrare, exprimat în mg/doză

\* Doza suplimentară este unică

2. Administrare la pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică

3. Administrare la copii și adolescenți: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani și adolescenților (cu vârste cuprinse între 12-17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranța și eficacitatea sunt insuficiente

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienții vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalin din cauza scăderii funcției renale

#### **IV. Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeală și somnolență. Reacțiile adverse au fost, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată.

#### **V. Criterii de limitare a tratamentului :**

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, și care să susțină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienți diabetici care au câștigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicației hipoglicemiante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului de către femeile gravide.

## PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASA CRONICA A EPILEPSIEI

### Principii terapeutice generale:

1. Prima criza epileptica nu se trateaza decat daca:
  - se insoteste de modificari EEG caracteristice;
  - exista in antecedentele personale recente crize epileptice de alt tip decat cel actual;
  - criza insoteste o leziune cerebrala definita obiectivabila (imagistic sau prin alta metoda );
  - criza face parte din tabloul clinic al unui sindrom epileptic.
2. Tratamentul cronic al epilepsiei se face de regula, **cu un singur medicament antiepileptic** din categoria celor indicate pentru tipul de criza respectiv ( v. mai jos ), administrat in doze optime ( care pot urca pana la doza maxima recomandata a acelui medicament sau doza maxima tolerata - care poate fi mai mica decat doza maxima recomandata );
3. Daca la primul medicament utilizat dintre cele recomandate crizele nu sunt complet controlate ( in conditiile de la punctul 2 ), se va schimba tratamentul cu un alt medicament dintre cele recomandate pentru tipul de criza respectiv, de asemenea **in terapie monodrog**, dupa aceleasi principii ca cele de mai sus;
4. Daca nici la al doilea medicament nu se obtine un raspuns terapeutic optim, se poate trece fie la terapie monodrog cu un al treilea medicament recomandabil fie la o **asociere de doua medicamente**, dintre asocierile recomandate pentru tipul de criza respectiv, fiind foarte putin probabil ca se va obtine un raspuns bun la incercari ulterioare de terapie monodrog, daca diagnosticul a fost corect si daca treptele de terapie de mai sus au fost corect realizate;
5. Daca raspunsul terapeutic la o asociere de 2 medicamente antiepileptice corect alese continua sa nu fie satisfacator, pacientul trebuie spitalizat intr-o clinica universitara de neurologie sau un centru specializat in epilepsie pentru reevaluare diagnostica si terapeutica, unde se poate opta pentru: un alt medicament in terapie monodrog, o alta asociere de 2 medicamente sau ***in mod cu totul exceptional si bine argumentat stiintific de 3 medicamente antiepileptice***, tratament neurochirurgical, stimulare vagala sau alta metoda alternativa sau asociata terapiei medicamentoase.

### Medicamente recomandate pentru principalele tipuri de epilepsie la adult:

#### 1. CRIZELE FOCAL / PARTIALE:

- linia I: CARBAMAZEPINA, VALPROATUL
- linia II: FENITOINA, OXCARBAZEPINA, LEVETIRACETAM, LAMOTRIGINA, TOPIRAMATUL, GABAPENTINA
- linia III: PREGABALINA ( de asociere )
- asocieri: CARBAMAZEPINA + VALPROAT  
VALPROAT+ LAMOTRIGINA  
CARBAMAZEPINA + LAMOTRIGINA  
CARBAMAZEPINA +TOPIRAMAT  
VALPROAT+ TOPIRAMAT  
CARBAMAZEPINA / VALPROAT +  
+ PREGABALINA / GABAPENTINA  
CARBAMAZEPINA / VALPROAT +  
+LEVETIRACETAM

#### CRIZE GENERALIZATE:

##### a. ABSENTE:

- linia I: VALPROAT sau ETHOSUXIMIDA
- linia II: LAMOTRIGINA sau TOPIRAMAT
- linia III: LEVETIRACETAM

- asocieri cate 2 intre cele de mai sus

**b. MIOCLONICE:**

- linia I: VALPROAT
- linia II: LEVETIRACETAM, TOPIRAMAT
- linia III: CLONAZEPAM,
- asocieri cate 2 intre cele de mai sus

**c. TONICO-CLONICE:**

- linia I: VALPROAT, LAMOTRIGINA
- linia II: LEVETIRACETAM, CARBAMAZEPINA,  
TOPIRAMAT, FENITOINA
- linia III:, OXCARBAZEPINA, GABAPENTINA,  
FENOBARBITAL
- asocieri:  
VALPROAT + oricare altul dintre cele de mai sus  
LEVETIRACETAM + oricare altul dintre cele de  
mai sus

**Definiția afecțiunii**

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- $\beta$ -talasemia majoră și intermedia
- sindroame mielodisplazice
- aplazie medulară
- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate

În absența tratamentului chelator de fier evoluția este progresivă spre deces prin multiple insuficiențe de organ datorate supraîncărcării cu fier.

**Criterii de includere**

pacienți cu  $\beta$ -talasemie majoră cu vârste peste 2 ani;  
după transfuzia a aprox. 20 unități concentrat eritrocitar sau la o valoare a feritinei serice în jur de 1000  $\mu\text{g/l}$ .

**Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Dozele standard

la copii 20-40 mg/Kgc (nu se depășește 40 mg/Kgc)

la adult 50-60 mg/Kgc

în perfuzie subcutanată lentă pe parcursul a 8-12 ore/zi, minim 6 nopți/săptămână prin intermediul unei pompițe portabile;

în funcție de vârsta pacientului, greutate și nivelul feritinei serice cu păstrarea indexului terapeutic (doza medie zilnică de Desferal în mg/Kgc / valoarea feritinei serice în  $\mu\text{g/l}$ ) sub 0,025;

se asociază vitamina C în doză limitată la 2-3 mg/Kgc/zi (oral și numai timpul perfuziei);

Chelarea intensivă cu deferoxamină – infuzie continuă 24 ore intravenos sau subcutanat are următoarele indicații:

persistența valorilor crescute ale feritinei serice;  
boală cardiacă semnificativă;  
înaintea sarcinii sau transplantului medular.  
(doză 50-60 mg/Kgc/zi)

**Monitorizarea tratamentului**

la fiecare 3 luni:

feritina serică;

monitorizarea creșterii longitudinale și greutății corporale la pacienții pediatrici;

control oftalmologic și audiologic de specialitate înaintea începerii tratamentului și la 3 luni pentru pacienții cu concentrații plasmatice ale feritinei serice scăzute și anual în rest;

bianual evaluarea funcției cardiace;

anual evaluarea funcției endocrine.

**Criterii de excludere din tratament**

Reacții adverse:

sistemice cronice:

oculare;

auditive;

displazia cartilaginoasă a oaselor lungi și coloanei vertebrale asociate cu tulburări  
de creștere la copiii mici;  
sindrom pulmonar acut;  
reacții senzitive generalizate;  
reacții cutanate locale severe;  
hipersensibilitate la deferoxamină (șoc anafilactic, angioedem)  
Co-morbidități:  
insuficiența renală severă;  
Non-responder:  
nu este cazul  
Non-compliant:  
datorită administrării subcutanate zilnice complianța este scăzută la tratament.

**Prescripții**

medicul hematolog

**COMISIA DE HEMATOLOGIE SI TRANSFUZII A MINISTERULUI SANATATII PUBLICE**

**Definiția afecțiunii**

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- $\beta$ -talasemia majoră și intermedia
- sindroame mielodisplazice
- aplazie medulară
- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate
- transplant medular

**Evoluție** progresivă spre deces în absența tratamentului transfuzional și a tratamentului chelator de fier.

**Criterii de includere**

vârsta peste 5 ani

pacienți cu  $\beta$ -talasemie majoră cu transfuzii de sânge frecvente ( $\geq 7$  ml masă eritrocitară/Kgc și pe lună);

când terapia cu Deferoxamină este contraindicată sau este considerată inadecvată la următoarele grupe de pacienți:

- pacienți cu alte anemii;
- pacienți cu vârste între 2 și 5 ani;
- pacienți cu  $\beta$ -talasemie majoră și cu supraîncărcare cu fier datorată transfuziilor mai puțin frecvente ( $< 7$  ml masă eritrocitară/Kgc și pe lună).

**Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

după transfuzia a aprox. 20 unități masă eritrocitară sau feritinemie în jur de 1000  $\mu$ g/l; doza inițială de 20 mg/Kgc/zi; dacă preexistă supraîncărcare cu fier doza recomandată este de 30 mg/Kgc/zi;

la valori ale feritinei serice sub 1000  $\mu$ g/l încărcarea cu fier este controlată cu o doză de 10-15 mg/Kgc/zi;

tratament zilnic în funcție de valoarea feritinei serice, pentru obținerea unei balanțe negative a fierului.

**Monitorizarea tratamentului**

Test	Frecvență
Feritinemie	lunar
Creatinemie	- de două ori înainte de începerea tratamentului - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Clearence al creatininei	- înainte de începerea tratamentului; - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Concentrații plasmatice ale transaminazelor	lunar
Proteinurie	lunar
Indicatori ai funcției tubulare	după cum este necesar
Testare auditivă și oftalmologică	înainte de începerea tratamentului și apoi anual

## **Criterii de excludere din tratament**

### **Reacții adverse:**

- creșteri persistente și progresive ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice;
- creșteri ale valorilor creatinemiei (>33% față de valoarea inițială) sau scăderi ale valorilor clearance-ului creatininei (< 60ml/min.)
- modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive și oftalmologice;
- reacții grave de hipersensibilitate (șoc anafilactic și angioedemul).

### **Co-morbidități:**

- insuficiența renală sau disfuncții renale semnificative;
- insuficiență hepatică severă;
- hipersensibilitate la substanța activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienți; sarcina.

## **Prescripții**

medicul hematolog



**Indicații**

Administrarea sevelamer hidroclorid este recomandată ca terapie de linia a doua în tratamentul hiperfosfatemiei în BCR stadiul 5D în cazuri selecționate, la bolnavi dializați: cu hiperfosfatemie ( $>5,5\text{mg/dL}$ ) persistentă chiar după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricție dietetică de fosfați, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conținutul în fosfați al alimentelor ingerate, adecvarea dializei) și după o cură scurtă (4 săptămâni) de hidroxid de aluminiu sau atunci când există contraindicații ale sărurilor de calciu [(calcificări ectopice extinse, hipercalcemie (calcemiei totală corectată  $>10,2\text{mg/dL}$ , calciu ionic seric  $>5,4\text{mg/dL}$ ), iPTH  $<150\text{pg/mL}$  (sub  $2\text{-}3 \times$  limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive].

**Tratament****Ținta tratamentului**

Controlul concentrației fosfaților serici ( $3,5\text{-}5,5\text{mg/dL}$ ).

**Doze**

Doza de inițiere:

1. 800mg de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este  $5,6\text{-}7,5\text{mg/dL}$  și la bolnavii anterior tratați cu săruri de calciu în doză  $<3\text{g/zi}$ ;
2. 1,6g de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este  $>7,5\text{mg/dL}$  și la bolnavii anterior tratați cu săruri de calciu în doză  $>3\text{g/zi}$ .

Ajustarea dozei este recomandată după 2-3 săptămâni de tratament, în funcție de fosfatemie:

1.  $>5,6\text{mg/dL}$  – se crește fiecare doză cu 400-800mg;
2. între  $3,5\text{-}5,5\text{mg/dL}$  – se menține aceeași doză;
3.  $<3,5\text{mg/dL}$  – se scade fiecare doză cu 400-800mg.

**Monitorizare**

1. calcemia (calciu ionic, calcemie totală corectată), fosfatemia și produsul fosfo-calcic - săptămânal până la atingerea valorilor țintă și la bolnavii în tratament concomitent cu activatori ai receptorilor vitaminei D, apoi lunar;
2. iPTH - semestrial (în absența tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D);
3. bicarbonatul seric - la 2 săptămâni interval în faza de inițiere a tratamentului, apoi lunar;
4. colesterolemia, trigliceridemia trebuie monitorizate trimestrial și probele de coagulare - semestrial.

**Întreruperea administrării**

Este recomandată în caz de scădere a fosfatemiei sub  $3,5\text{mg/dL}$ , persistentă chiar după scăderea dozelor la două determinări lunare consecutive.

**Prescriptori**

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu sevelamerum hidrocloricum va fi efectuată de către medicii nefrologi. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru sevelamerum hidrocloricum, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă.

### **Indicații**

Tratamentul cu cetanalogi ai aminoacizilor esențiali este indicat pacienților cu Boală cronică de rinichi (BCR) stadiile:

1. 4 și 5 (eRFG  $\leq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ), stare de nutriție bună (SGA A/B, serinemie  $>3 \text{ g/dL}$ ), complianță anticipată bună la dietă, pentru încetinirea degradării funcției renale și/sau întârzierea momentului inițierii tratamentului de substituție a funcțiilor renale la bolnavi cu BCR în stadiile 4 și 5.
2. 5D cu stare de nutriție alterată (SGA B/C, serinemie  $<3 \text{ g/dL}$ ) și co-morbidități (diabet zaharat, insuficiență cardiacă), pentru ameliorarea stării de nutriție.

### **Tratament**

#### **Ținta tratamentului**

1. Reducerea/stoparea reducerii eRFG
2. Ameliorarea stării de nutriție (creșterea serinemiei, ameliorarea SGA)

#### **Doze**

1. Pacienții cu BCR stadiul 4-5: 1tb/5kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu modificarea dietei: aport de 30-35kcal/kg/zi și de 0,3g proteine/kg/zi (fără proteine cu valoare biologică mare), pe toată durata tratamentului;
2. Pacienți cu BCR stadiul 5D: 1tb/5kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu o dietă care asigură un aport de 30-35kcal/kg/zi, pe toată durata tratamentului.

#### **Monitorizarea bolnavilor**

Presupune urmărirea: parametrilor funcției renale - lunar (eRFG, proteinurie), parametrilor metabolici - trimestrial (uree serică și urinară, calcemie, fosfatemie, bicarbonat seric); parametrilor stării de nutriție – semestrial (jurnal dietetic, indice de masă corporală, procent din masă corporală standard, masă grăsoasă, SGA), respectiv trimestrial (serinemie, proteină C reactivă).

#### **Criterii de excludere din tratament**

1. Apariția semnelor viscerale ale uremiei (pericardită, tulburări gastro-intestinale, encefalopatie), dezechilibre hidro-electrolitice severe și reducerea eRFG sub  $10 \text{ mL/min}$ , cu necesitatea inițierii dializei.
2. Refuzul sau non-complianța bolnavului față de protocolul dietetic/terapeutic.
3. Apariția semnelor de malnutriție protein-calorică (SGA C, albuminemie  $<3 \text{ g/dL}$ ).
4. Lipsa de ameliorare a semnelor de malnutriție după 6 luni, la pacienții cu BCR stadiul 5D.

#### **Prescriptori**

Tratamentul va fi prescris de medici nefrologi.

#### **Condiții de prescriere**

Conform protocolului: Ketosteril®.